



**HAL**  
open science

## Place et intérêt de l'immuno-oncologie dans le traitement des cancers

Matthieu Breton

► **To cite this version:**

Matthieu Breton. Place et intérêt de l'immuno-oncologie dans le traitement des cancers. Sciences pharmaceutiques. 2019. hal-03297904

**HAL Id: hal-03297904**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297904>**

Submitted on 23 Jul 2021

**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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE**  
**2019**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**T H E S E**

Présentée et soutenue publiquement

**Le 13 mai 2019, sur un sujet dédié à :**

**Place et intérêt de l'immuno-oncologie  
dans le traitement des cancers**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Matthieu BRETON

né le 4 avril 1990

**Membres du Jury**

Président et Co-Directeur :	Monsieur Jean-Louis MERLIN Docteur en Pharmacie PU-PH - Université de Lorraine – Institut de Cancérologie de Lorraine
Directeur :	Monsieur Alain HERRERA Docteur en médecine, Hématologie Praticien attaché - Hôpital Antoine-Béclère
Juges :	Madame Pauline GILSON Docteur en Pharmacie AHU - Institut de Cancérologie de Lorraine
	Monsieur Christos CHOUAÏD Docteur en médecine, Pneumologie PU-PH - Université Paris XII - CHI Créteil



**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2018-2019**

**DOYEN**

Raphaël DUVAL

**Vice-Doyen**

Julien PERRIN

**Directrice des études**

Marie SOCHA

**Conseil de la Pédagogie**

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Présidente, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

**Commission de la Recherche**

Présidente, Caroline GAUCHER

**Chargés de Mission**

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

**Innovation pédagogique**

**Référente ADE**

**Référent dotation sur projet (DSP)**

**Responsabilités**

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

**Filière Officine**

**Filière Industrie**

**Filière Hôpital**

**Pharma Plus ENSIC**

**Pharma Plus ENSAIA**

**Pharma Plus ENSGSI**

**Cellule de Formation Continue et Individuelle**

**Commission d'agrément des maîtres de stage**

**ERASMUS**

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Pierre LEROY

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Claude BLOCK

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Pierre DIXNEUF  
 Chantal FINANCE  
 Marie-Madeleine GALTEAU  
 Thérèse GIRARD  
 Michel JACQUE  
 Pierre LABRUDE  
 Vincent LOPPINET  
 Alain NICOLAS  
 Janine SCHWARTZBROD  
 Louis SCHWARTZBROD

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
 Annie PAVIS

Mariette BEAUD  
 François BONNEAUX  
 Gérald CATAU  
 Jean-Claude CHEVIN  
 Jocelyne COLLOMB  
 Bernard DANGIEN  
 Marie-Claude FUZELLIER  
 Françoise HINZELIN  
 Marie-Hélène LIVERTOUX  
 Bernard MIGNOT  
 Blandine MOREAU  
 Dominique NOTTER  
 Francine PAULUS  
 Christine PERDICAKIS  
 Marie-France POCHON  
 Anne ROVEL  
 Gabriel TROCKLE  
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
 Colette ZINUTTI

**ENSEIGNANTS**

Section CNU\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ <sup>H</sup>	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE <sup>H</sup>	81	Pharmacie clinique
Jean-Louis MERLIN <sup>H</sup>	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY <sup>H</sup>	81	Santé publique et Epidémiologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT <sup>H</sup>	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU <sup>H</sup>	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL <sup>H</sup>	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE <sup>H</sup>	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI <sup>H</sup>	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL <sup>H</sup>	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER <sup>H</sup>	87	Microbiologie
Frédéric JORAND <sup>H</sup>	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD <sup>H</sup>	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR <sup>H</sup>	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU <sup>H</sup>	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS <sup>H</sup>	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN <sup>H</sup>	87	Biochimie, Biologie moléculaire

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPPPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine CAPIZZI BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT <sup>H</sup>	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN <sup>H</sup>	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER <sup>H</sup>	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY <sup>H</sup>	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS <sup>H</sup>	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER <sup>H</sup>	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD <sup>H</sup>	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT <sup>H</sup>	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

**ENSEIGNANTS (suite)**

Section CNU \*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN <sup>H</sup>	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	86	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET <sup>H</sup>	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU <sup>H</sup>	87	Biochimie et Biologie moléculaire

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
------------------	----	--------------------

**PROFESSEUR AGREGÉ**

<sup>H</sup> *Enseignant titulaire HDR*

\* *Disciplines du Conseil National des Universités :*

*80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*



# SERMENT DES APOTHICAIRES



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

**D'** honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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



Aux membres du Jury,

Un grand Merci d'avoir accepté de suivre mon travail et d'être présents aujourd'hui.

A Monsieur Jean-Louis MERLIN pour avoir accepté la présidence et la co-direction de cette thèse d'exercice, qu'il trouve ici l'expression de mes plus vifs remerciements.

A Monsieur Alain HERRERA pour avoir accepté d'être le directeur de ce travail bibliographique. Il a su se montrer disponible malgré son emploi du temps bien chargé. J'ai eu un grand plaisir de travailler avec toi.

A Madame Pauline GILSON, pour avoir accepté de juger ce travail et d'être présente aujourd'hui.

A Monsieur Christos CHOUAÏD, pour avoir accepté de juger ce travail et d'être présent aujourd'hui.

A Héléna, pour son soutien indéfectible,

A mes parents, ma sœur, mes grands-parents et toute ma famille,

A mes amis.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION  
AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE  
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

## TABLE DES MATIERES

<b>I. Histoire des traitements anti-cancéreux.....</b>	<b>8</b>
<b>II. Le cancer .....</b>	<b>12</b>
1. Un enjeu majeur de santé publique.....	12
2. De la transformation maligne au cancer métastatique – Histoire naturelle.....	16
3. Caractéristiques des cellules cancéreuses .....	18
<b>III. Liens entre immunité et cancer .....</b>	<b>19</b>
1. Des premières découvertes à la consécration .....	19
2. La théorie des 3E.....	20
3. Le système immunitaire : un allié contre le cancer ?.....	22
a. Bases du système immunitaire.....	22
b. La réponse immunitaire anti-tumorale .....	30
c. Les mécanismes immunitaires pro-tumoraux et le rôle du microenvironnement ....	36
4. L'échappement tumoral au système immunitaire .....	41
5. Les points de contrôle immunitaires.....	42
<b>IV. Le développement du concept d'immunothérapie des cancers.....</b>	<b>45</b>
1. Brève histoire de l'immunothérapie des cancers .....	45
2. Les différents types d'immunothérapie .....	47
a. Les premiers succès : les cytokines et le BCG .....	48
b. L'essor des anticorps monoclonaux anti-tumoraux.....	50
c. Les vaccins thérapeutiques, des résultats mitigés .....	52
3. Définition de l'immuno-oncologie .....	54
<b>V. Les traitements d'immuno-oncologie : place et intérêt.....</b>	<b>54</b>
1. Les inhibiteurs de checkpoint immunitaire dans le mélanome.....	54
a. Les anti-CTLA-4 .....	55
b. Les anti-PD1 .....	57
c. Place des inhibiteurs de checkpoint dans les stratégies thérapeutiques du mélanome.....	64
2. Les inhibiteurs de checkpoint immunitaire dans les cancers bronchiques .....	67
a. Les anti-PD1 .....	67
b. Les anti-PD-L1 .....	70
c. Place des inhibiteurs de checkpoint dans la stratégie thérapeutique, intérêt et avenir	71

<b>3. Les inhibiteurs de checkpoint dans les autres tumeurs .....</b>	<b>74</b>
a. Les cancers urologiques.....	74
b. Les cancers ORL .....	76
c. Le lymphome de Hodgkin .....	77
d. Le carcinome de Merkel .....	77
e. Les cancers digestifs .....	78
f. Les cancers féminins .....	79
<b>4. Le transfert adoptif de lymphocytes T .....</b>	<b>81</b>
a. Les TCR transgéniques.....	83
b. Les CAR T-cells .....	83
<b>VI. Défis et perspectives de l'immuno-oncologie .....</b>	<b>90</b>
<b>1. Défis.....</b>	<b>90</b>
a. Faire face aux nouveaux types de toxicité .....	90
b. Prédire l'efficacité des traitements.....	94
c. Appréhender les nouveaux types de réponse aux traitements.....	98
d. Financer des dépenses grandissantes .....	101
<b>2. Perspectives .....</b>	<b>104</b>
a. Développer de nouvelles cibles thérapeutiques.....	104
b. Combiner les traitements .....	107

## TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Estimation 2017 de l'incidence des tumeurs solides en France .....	13
Figure 2 : Evolution entre 1980 et 2012 des taux d'incidence et de mortalité.....	14
Figure 3 : Estimation 2017 de la mortalité des tumeurs solides en France .....	15
Figure 4 : Survie nette à 5 ans des différentes tumeurs solides et hématologiques des patients diagnostiqués entre 2005 et 2010 .....	16
Figure 5 : Vision schématique des étapes de la propagation tumorale .....	17
Figure 6 : Les 6 Hallmarks of cancer d'Hanahan et Weinberg (2000) .....	18
Figure 7 : Les 10 Hallmarks of cancer d'Hanahan et Weinberg (2011) .....	19
Figure 8 : L'immuno-édition .....	22
Figure 9 : Vue d'ensemble des cellules du système immunitaire innée et acquise .....	24
Figure 10 : Co-stimulation d'un lymphocyte T par une cellule dendritique.....	33
Figure 11 : Le cycle immunitaire anti-tumoral .....	35
Figure 12 : Organisation du micro-environnement tumoral .....	38
Figure 13 : Principaux mécanismes d'échappement tumoral .....	42
Figure 14 : Récepteurs activateurs et inhibiteurs des lymphocytes T.....	43
Figure 15 : Activation et inhibition lymphocytaire par CTLA-4 .....	44
Figure 16 : Inhibition lymphocytaire par PD1/PD-L1 .....	45
Figure 17 : Classification des immunothérapies.....	48
Figure 18 : Modèle de la résistance adaptative.....	57
Figure 19 : Mécanismes d'immunosuppression induits par l'interaction PD1/PD-L1 .....	58
Figure 20 : Stratégies thérapeutiques dans le mélanome avancé.....	66
Figure 21 : Amélioration de la survie globale en 1 <sup>ère</sup> ligne de traitement du mélanome grâce aux inhibiteurs de checkpoint et aux thérapies ciblées anti-BRAF et anti-MEK.....	66
Figure 22 : Stratégies thérapeutiques dans le CBNPC métastatique en 2018 .....	74
Figure 23 : Etapes du transfert adoptif de lymphocytes T .....	82
Figure 24 : Représentation schématique des 3 générations de CAR.....	85
Figure 25 : Processus de fabrication des CAR T-cells autologues.....	88
Figure 26 : Toxicités du syndrome de relargage des cytokines par système d'organes .....	89
Figure 27 : Mécanismes sous-jacents des toxicités immunologiques .....	92
Figure 28 : Vue d'ensemble des toxicités induites par les inhibiteurs de checkpoint.....	93
Figure 29 : Vue schématique des pseudo-progressions .....	99
Figure 30 : Comparatif des critères irRC, irRECIST, RECIST 1.1 et iRECIST .....	100
Figure 31 : Chiffres d'affaires des anticorps monoclonaux à l'hôpital en 2015 et 2016 (millions d'euros).....	102
Figure 32 : Evolution du nombre de patients traités par inhibiteurs de checkpoint.....	103

## LISTE DES ABREVIATIONS

ADCC : *Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity* (cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps)

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ADNtc : ADN tumoral circulant

ALK : *Anaplastic lymphoma kinase*

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARN : Acide RiboNucléique

ASCO : *American Society of Clinical Oncology* (société américaine d'oncologie clinique)

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

BCR : *B-cell receptor* (récepteur des cellules B)

BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive

CAR : *Chimeric Antigen Receptor* (récepteur d'antigène chimérique)

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

CCR : Cancer ColoRectal

CDC : *Complement-dependent cytotoxicity* (cytotoxicité dépendante du complément)

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use (comité des médicaments à usage humain)

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

CPRC : Cancer de la Prostate Résistant à la Castration

CRS : *Cytokine Release Syndrome* (syndrome de relargage des cytokines)

CSH : Cellule Souche Hématopoïétique

CSM : Cellule Souche Myéloïde

CTLA-4 : *Cytotoxic T-Lymphocyte-associated protein 4*

EBV : Virus d'Epstein-Barr

ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group*

EGFR : *Epidermal Growth Factor Receptor* (récepteur du facteur de croissance épidermique)

EI : Evénement Indésirable

EMA : *European Medicines Agency* (agence européenne du médicament)

ESMO : *European Society for Medical Oncology* (société européenne d'oncologie médicale)

FDA : *Food and Drug Administration* (agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux)

GvH : *Graft-versus-Host disease* (maladie du greffon contre l'hôte)  
GVL : *Graft-versus-Leukemia* (greffon contre leucémie)  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HER2 : *Human Epidermal Growth factor Receptor 2* (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique)  
HPV : *Human PapillomaVirus* (papillomavirus humain)  
ICOS : *Inducible T-cell costimulator* (protéine inductible de costimulation du lymphocyte T)  
IDO : Indoleamine 2,3-DiOxygénase  
IFN : InterFéron  
Ig : Immunoglobuline  
IL : InterLeukine  
INCa : Institut National du Cancer  
ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase  
LAG-3 : *Lymphocyte Activation Gene 3* (gène d'activation du lymphocyte 3)  
LAL : Leucémie Aiguë Lymphoblastique  
LAM : Leucémie Aiguë Myéloblastique  
LB : Lymphocyte B  
LDGCB : Lymphome Diffus à Grandes Cellules B  
LNH : Lymphome Non Hodgkinien  
LT : Lymphocyte T  
LTc : Lymphocyte T cytotoxique  
LTh : Lymphocyte T *helper* (auxiliaire)  
LTr ou Treg : Lymphocyte T régulateur  
MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin  
MMR : *Mismatch-repair* (système de réparation des mésappariements)  
MSI : *Microsatellite-instability* (instabilité des microsatellites)  
NCCN : National Comprehensive Cancer Network (réseau américain national de lutte contre le cancer)  
NK : *Natural killer* (lymphocyte tueur naturel)  
PD-L1 : *Programmed Death-Ligand 1* (ligand de la protéine-1 de mort cellulaire programmée-  
PD1 : *Programmed Death-1* (protéine-1 de mort cellulaire programmée)  
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire  
RECIST : *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (critères d'évaluation de la réponse tumorale)  
SG : Survie Globale  
SSP : Survie Sans Progression



TAM : *Tumor-Associated Macrophages* (macrophages associés aux tumeurs)

TCR : T-cell receptor (récepteur des cellules T)

TGF : *Transforming Growth Factor* (facteur de croissance transformant)

TIL : Tumor-Infiltrating Lymphocytes (lymphocytes infiltrant la tumeur)

TIM-3 : *T-cell immunoglobulin and mucine-domain containing-3* (immunoglobuline à cellules T et molécule 3 contenant le domaine des mucines)

TNF : *Tumor Necrosis Factor* (facteur de nécrose tumorale)

TVNIM : Tumeur de Vessie Non Infiltrant le Muscle

UE : Union Européenne

VADS : Voies AéroDigestives Supérieures

VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor* (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)

## Introduction

1<sup>ère</sup> cause de mortalité prématurée en France depuis 2004, le cancer est à l'origine de 157 400 décès estimés en 2018, soit une moyenne de plus de 430 décès chaque jour. Son incidence, en augmentation régulière depuis 30 ans, est en partie expliquée par le vieillissement de la population et par le maintien (voire l'augmentation) des comportements à risque, au premier rang desquels le tabagisme. Parmi les 382 000 nouveaux cas diagnostiqués en 2018, on considère en effet que 40 % seraient évitables, conférant un rôle primordial à la prévention (1).

Le cancer représente un enjeu majeur de santé publique en France, comme le prouve l'intensification de la lutte contre le cancer opérée depuis 2003, avec le lancement du premier Plan Cancer et la création de l'Institut National du Cancer (INCa), ayant pour principal rôle de coordonner les différents acteurs, en couvrant l'ensemble des champs d'action de prévention, de dépistage, de soins et de recherche notamment. Malgré la structuration de la prise en charge et l'amélioration régulière de la survie observée dans la plupart des cancers et permise par les progrès réalisés en termes de techniques diagnostiques et surtout de thérapeutiques, il subsiste toujours des besoins médicaux non couverts. On retrouve ces besoins de manière générale dans les cancers de stades avancés, comme par exemple dans le mélanome métastatique dont l'espérance de vie était jusqu'à peu de quelques mois, ainsi que dans certains cancers considérés de mauvais pronostic, comme le cancer du poumon, dont le taux de survie à 5 ans tous stades confondus est de 17 % en 2015.

Après des décennies d'utilisation de la chimiothérapie, la compréhension des mécanismes de cancérogenèse et notamment des mécanismes intrinsèques de la cellule cancéreuse a permis d'identifier des cibles extra- et intra-cellulaires, ayant abouti au développement de thérapies ciblées biologiques (anticorps monoclonaux) mais également chimiques (inhibiteurs de tyrosine kinase), visant directement la cellule cancéreuse et son anomalie. Parallèlement, la découverte du microenvironnement tumoral et du rôle crucial du système immunitaire dans l'apparition du cancer et sa croissance a amené au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques, basées sur l'utilisation de ce système immunitaire : l'immuno-oncologie.

Cette nouvelle approche d'immunothérapie, au mode d'action original qui consiste non pas à cibler et détruire les cellules cancéreuses mais à aider le système immunitaire à combattre lui-même la tumeur, semble sur le point de marquer un tournant dans la lutte contre le cancer. Les résultats impressionnants, observés sur un large panel de types tumoraux semblent ouvrir de nouvelles perspectives. Considérée comme une véritable révolution thérapeutique, l'immuno-oncologie bouleverse aujourd'hui la prise en charge des cancers, apportant son lot de questions et de défis auxquels la communauté scientifique et médicale va devoir répondre.

## I. Histoire des traitements anti-cancéreux

Les traces les plus anciennes de cancer dateraient de la préhistoire, comme le prouvent les vestiges retrouvés dans la grotte de Lazaret, à Nice, ayant livré les restes d'un jeune garçon atteint d'une tumeur osseuse, et qui remonteraient à 120 000 ans. D'autres traces sont également découvertes, plus tard, sur des momies de l'Égypte ancienne et des papyrus décrivant la maladie et datant d'environ 1600 ans avant J.-C. Plusieurs siècles plus tard, le médecin grec Hippocrate décrit le terme cancer, le comparant au crabe, par analogie à l'aspect de sa propagation, ressemblant aux pattes du crustacé (karkinos en grec, qui donnera son nom à « carcinome ») (2).

La chirurgie, encore très rudimentaire, est alors le principal traitement connu, utilisé pour les tumeurs superficielles. Elle reste sans avancées majeures jusqu'à la deuxième moitié du 19<sup>ème</sup> siècle, où l'invention de l'anesthésie en 1846, notamment, donne plus de libertés aux chirurgiens. De cette fin d'époque, on peut d'abord retenir la première mastectomie radicale avec curage ganglionnaire, décrite en 1882 par l'américain William S. Halsted, qui donne son nom à l'intervention éponyme. Parallèlement, la compréhension de la maladie s'améliore, comme le montre la théorie sur les métastases proposée par le chirurgien anglais Stephen Paget, plus connue sous le nom théorie de la graine et du sol, « *seed and soil* », qui explique que le cancer peut se disséminer dans l'organisme, et que cette dissémination des cellules cancéreuses (les graines), ne se fait pas au hasard, mais préférentiellement dans des tissus appropriés (le sol), dans lesquelles la formation de tumeurs secondaires (métastases) est favorable (3). Cette théorie introduit dès lors la notion de micro-environnement du cancer. Également à cette époque, le rôle des hormones dans le développement du cancer est mis en évidence, lorsque George Beatson découvre en 1896 que l'ablation des ovaires (ovariectomie) permet de faire régresser une tumeur cancéreuse du sein (4). La toute fin du siècle signe également les prémices de ce qui constituera le traitement par radiothérapie, grâce à 3 grandes découvertes, qui vaudront le prix Nobel de physique à Roentgen, Henri Becquerel, ainsi qu'à Pierre et Marie Curie, respectivement pour la découverte des rayons X en 1895, la description de la radioactivité naturelle la même année, et la découverte du radium en 1898 (5). En effet, c'est en 1899, qu'un premier patient voit son cancer de la peau guéri par l'administration de doses quotidiennes de radiothérapie.

Le début du siècle voit également s'ouvrir la voie de la chimiothérapie, avec le biologiste et médecin allemand Paul Ehrlich (1854-1915), considéré aujourd'hui comme le père de la chimiothérapie, dont les travaux sont d'abord limités aux maladies infectieuses, avec la découverte du Salvarsan dans le traitement de la syphilis (6).

Ce n'est que quelques dizaines d'années plus tard, qu'est développé le lien entre chimiothérapie et cancer, au cours de la Seconde guerre mondiale. En 1943, les allemands bombardent le port de Bari en Italie, et font exploser le navire Allié S.S. John Harvey, qui contient alors plusieurs dizaines de tonnes de gaz moutarde (ypérite), arme chimique utilisée lors de la Première guerre mondiale. Cette explosion, provoque la mort de nombreux matelots de façon immédiate et dans les jours qui suivent. C'est alors que le médecin militaire Steward Alexander, observe chez les survivants une déplétion importante des globules blancs dans le sang et la moelle des victimes exposés. Sur la base de ces observations, Louis Goodman et Alfred Gilman, deux chercheurs de Yale, rapportent en 1946 la 1<sup>ère</sup> démonstration que la chimiothérapie peut induire une régression tumorale, après avoir traité un patient atteint de lymphome par une moutarde azotée. Un an plus tard, Sydney Farber, pédiatre américain reconnu aujourd'hui comme le père de la chimiothérapie moderne, met au point le méthotrexate (célèbre molécule anti-métabolite antagoniste de l'acide folique encore utilisé aujourd'hui), en induisant des rémissions chez les patients pédiatriques atteints de leucémie aiguë. Après les traitements locaux chirurgicaux et radiothérapeutiques, venait ainsi l'avènement des traitements systémiques, au premier rang desquels la chimiothérapie. Rapidement, la lutte contre le cancer s'intensifie, avec la mise au point d'un certain nombre de médicaments de chimiothérapie, parmi lesquels :

- le cyclophosphamide, moutarde azoté et agent alkylant (1950),
- la 6-mercaptopurine (1951),
- le 5-fluorouracile anti-métabolite analogue de la pyrimidine (1957), médicament également largement utilisé de nos jours,
- La vincalécoblastine (1957) et la vincristine (1961), vinca-alcaloïdes antimitotiques issus de la Pervenche de Madagascar,
- Les taxanes (1964), agents anti-mitotiques dont le chef de file est le paclitaxel (7)

Ces avancées trouvent rapidement leurs limites. On découvre vite que les tumeurs peuvent de façon plus ou moins rapide devenir résistantes à ces drogues, ce qui amène les chercheurs, au début des années 1960, à proposer les premières combinaisons de chimiothérapies, ayant pour objectif d'associer les différents modes d'action comme le MOMP (méthotrexate, vincristine, 6-MP et prednisone) dans la leucémie aiguë lymphoblastique, ou encore le MOPP (méchlorométhine (une moutard azotée), vincristine, procarbazine et prednisone) dans le lymphome.

Malgré ces avancées, la chirurgie et la radiothérapie continuent de dominer le champs de la prise en charge du cancer dans les années 1960, jusqu'à ce qu'il devienne clair que les taux de guérison plafonnent à environ 33 % avec les traitements locaux (6). C'est alors la naissance des traitements multi-modaux, avec une preuve concept dans le cancer du sein et plus

précisément la notion de chimiothérapie dite adjuvante, qui définit l'association de la chimiothérapie après la chirurgie/la radiothérapie, et qui a pour but de diminuer les récurrences du cancer, en éliminant les cellules cancéreuses rémanentes après le traitement local.

Au début des années 1980, les progrès en termes de nouvelles chimiothérapies semblent s'essouffler, et les nouveaux traitements médicamenteux, souvent dérivés de molécules existantes, n'apportent que de petites améliorations en termes d'efficacité, témoignant de progrès incrémentaux. Parallèlement, les progrès dans la compréhension de la biologie cellulaire et moléculaire et en génétique permettent de comprendre ce qui se passe dans la cellule, au travers par exemple des voies de signalisation, régulant les activités cellulaires telles que la prolifération et la survie des cellules, et étant altérées dans de nombreux cas de cancer.

Jusqu'à présent, le principe de la chimiothérapie était de tuer les cellules en agissant sur leur multiplication. Malheureusement, cette approche non-spécifique n'épargne pas les cellules saines, et induit de nombreuses toxicités aiguës (ex. nausées et vomissements, alopecie, mucite, toxicités sur la moelle osseuse) mais également à long terme (ex. cardiotoxicités, neurotoxicités, néphrotoxicités) qui constituent une autre limite de la chimiothérapie. C'est dans ce contexte que la cancérologie entre dans une nouvelle ère, celles des thérapies ciblées, qui comme leur nom l'indique, ont pour objectif de ne s'attaquer qu'aux cellules cancéreuses, « *en interférant avec des anomalies moléculaires ou avec des mécanismes qui sont à l'origine du développement ou de la dissémination des cellules cancéreuses* » (définition INCa). Parmi, les premières thérapies ciblées ayant révolutionné la prise en charge, on peut citer :

- les inhibiteurs de tyrosine kinase, dont le chef de file est l'imatinib (2001) : inhibiteur de la tyrosine kinase BCR-1b, dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique ;
- les anticorps monoclonaux, dont on peut citer le rituximab (anti-CD20) ou le trastuzumab (anti-HER2) (8).

C'est alors qu'à l'aube de ce nouveau millénaire, une approche quasiment mise de côté pendant un siècle, semble alors le 5<sup>ème</sup> pilier du traitement du cancer en devenir : l'immunoncologie, ou immunothérapie des cancers. Cette « nouvelle » révolution, dont fait l'objet ce travail de thèse, repose sur l'utilisation et la potentialisation du système immunitaire du patient pour combattre son cancer (*a contrario* de la chimiothérapie et des thérapies ciblées, qui visent à tuer directement les cellules cancéreuses). Son origine remonte à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, lorsque William B. Cooley, utilise une combinaison bactérienne pour traiter le premier patient d'une longue série (plus de 1000), atteint de sarcome localement avancé. Bien que ces résultats soient significatifs, l'immunothérapie de Cooley tombe en désuétude, probablement à cause de la non-reproductibilité, du risque infectieux, et de l'avènement de la radiothérapie

et de la chirurgie, puis quelques décennies plus tard de la chimiothérapie. Malgré des avancées dans la compréhension du lien entre immunité et cancer, certaines théories restent longtemps débattues et seules quelques immunothérapies voient le jour au cours du 20<sup>ème</sup> siècle, avec des résultats plutôt mitigés, quelques fois efficaces et souvent toxiques. La première tentative utilise les cytokines, l'interféron alpha (1957) (9) et l'interleukine 2 (1977), dans le mélanome et le cancer du rein, prototypes de tumeurs dites « immunogènes », qui se révèlent très toxiques, bien qu'amenant parfois des résultats spectaculaires. En 1976, le vaccin du BCG, utilisé contre la tuberculose, se voit découvrir une efficacité anti-tumorale dans les cancers de vessie non infiltrant le muscle (10). D'autres approches d'immunothérapie sont mises au point à la fin du siècle, comme les vaccins thérapeutiques, avec le sipuleucel-T dans le cancer de la prostate.

Les avancées dans la connaissance du lien entre immunité et cancer se poursuivent, et l'immunité anti-tumorale prend une place importante dans les mécanismes de contrôle de l'évolution du cancer, accordant un rôle majeur aux lymphocytes T, notamment. La découverte des inhibiteurs de checkpoint immunitaire, va alors donner à l'immunothérapie ses lettres de noblesse. En 2010, c'est le mélanome qui ouvre la voie, avec la présentation de résultats spectaculaires de l'ipilimumab (anticorps monoclonal anti-CTLA-4) dans le mélanome métastatique, au rendez-vous incontournable de l'oncologie : le congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO). Ce dernier obtiendra son autorisation de mise sur le marché en deuxième puis en première ligne de traitement en 2011. Très vite, d'autres molécules enrichissent l'arsenal thérapeutique, telles que le nivolumab et le pembrolizumab (anti-PD1), dans un nombre grandissant d'organes, aux premiers rangs desquels le cancer bronchique non à petites cellules et le cancer du rein avancés, mais aussi dans le lymphome de Hodgkin par exemple. Récemment, une autre innovation se présente comme une révolution en matière d'immunothérapie des cancers : le transfert cellulaire adoptif. Plus connus sous le nom de CAR T-cells, ces traitements, issus des progrès de l'ingénierie cellulaire consistent à modifier les lymphocytes T du patient, préalablement prélevés, en leur « greffant » un récepteur antigénique chimérique (CAR). Véritable révolution, les CAR T-cells sont sur le point de transformer le pronostic de plusieurs cancers, à commencer par certaines hémopathies malignes jusqu'ici incurables, comme les leucémies aiguës lymphoblastiques du sujet jeune en rechute ou réfractaire, dont le pronostic est très sombre et chez lesquels le taux de rémission à 3 ans passe de 15 % à 90 %.

## II. Le cancer

### 1. Un enjeu majeur de santé publique

Le terme de « cancer », souvent employé au singulier, regroupe en réalité un ensemble de maladies, qui ont comme point commun la prolifération incontrôlée de cellules du corps et leur dissémination dans les tissus environnants. Le cancer peut apparaître dans tous les organes et tissus de l'organisme. En situation physiologique, les cellules croissent et se divisent pour former de nouvelles cellules dont le corps a besoin. En effet, les cellules qui vieillissent ou sont endommagées finissent par mourir et sont remplacées par de nouvelles cellules. En situation de cancer, ce processus est perturbé : les cellules cancéreuses, anormales, survivent et de nouvelles cellules sont formées sans réel besoin. Ces cellules supplémentaires continuent de se diviser et finissent par former ce que l'on appelle une tumeur.

Les tumeurs cancéreuses sont dites malignes, elles peuvent envahir les tissus environnants. De plus, certaines cellules peuvent se détacher de la tumeur et diffuser dans l'organisme au travers de la circulation sanguine ou lymphatique, afin de former de nouvelles tumeurs dites secondaires, les métastases.

On compte aujourd'hui plus de 100 types de cancers, que l'on nomme habituellement selon l'organe ou le tissu dans lequel le cancer se forme, mais également parfois selon le type de cellules qui prolifèrent. Parmi les tumeurs solides, on retrouve :

- Les carcinomes : ils représentent le type le plus fréquent de cancers. Ils se forment à partir des cellules épithéliales, qui tapissent l'intérieur et l'extérieur des tissus et organes. On retrouve dans ces cancers les adénocarcinomes, qui se développent à partir des cellules épithéliales d'une glande (ex. sein, prostate), de son revêtement ou d'une muqueuse (ex. estomac, côlon) ;
- Les sarcomes : ce sont les cancers qui se développent dans les tissus conjonctifs (de soutien). Il peut s'agir de tumeurs des tissus dits « mous » (ex. muscle, tissus adipeux, vaisseaux sanguins) ou de tumeurs des tissus « durs » (ex. os, cartilages) (11).

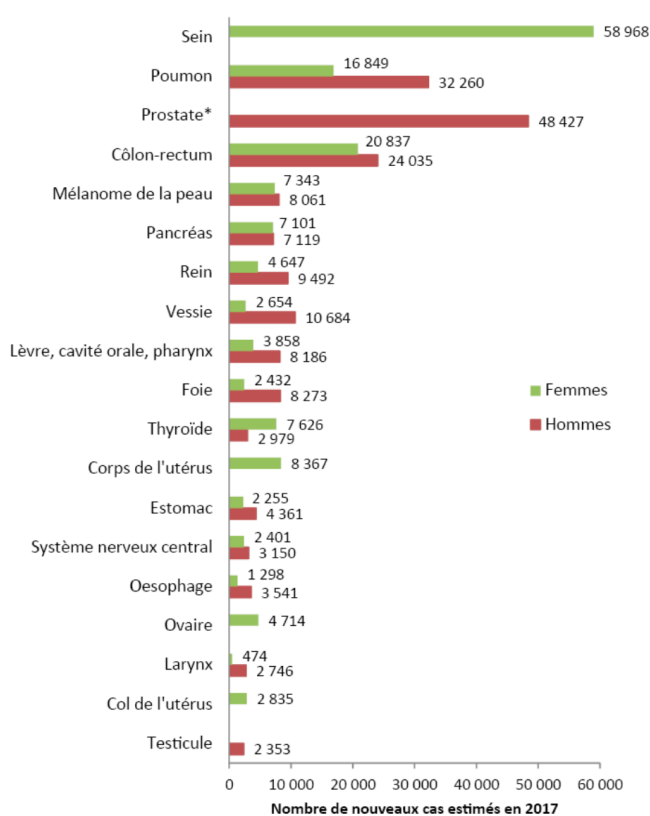
Les hémopathies malignes ou cancers hématopoïétiques, peuvent quant à elles être classées selon :

- la lignée cellulaire atteinte : myéloïdes ou lymphoïdes ;
- le site de développement : moelle osseuse (leucémies, myélome multiple) ou organes lymphoïdes (lymphomes) ;
- leur évolution : aiguë ou chronique.

Le cancer représente aujourd'hui une des premières causes de morbidité et de mortalité dans le monde, avec plus de 18 millions de nouveaux cas en 2013 et une prévalence d'environ 33 millions de personnes. Il représente la 2<sup>ème</sup> cause de mortalité après les maladies cérébro-vasculaires, avec plus de 8 millions de décès (soit environ d'un décès sur 6), dont les causes sont par ordre d'importance le cancer du poumon, le cancer du foie, le cancer du côlon-rectum, le cancer de l'estomac et le cancer du sein (12).

Dans son dernier rapport annuel sur « Les cancers en France » (13), l'Institut National du Cancer fait état de 400 000 nouveaux cas estimés en 2017 en France métropolitaine, avec environ 214 000 nouveaux cas chez l'homme (principalement représentés par les cancers de la prostate, du poumon et du côlon-rectum) et 186 000 nouveaux cas chez la femme (avec en premier lieu le cancer du sein, loin devant les cancers du côlon-rectum et du poumon) (Figure 1).

**Figure 1 : Estimation 2017 de l'incidence des tumeurs solides en France**



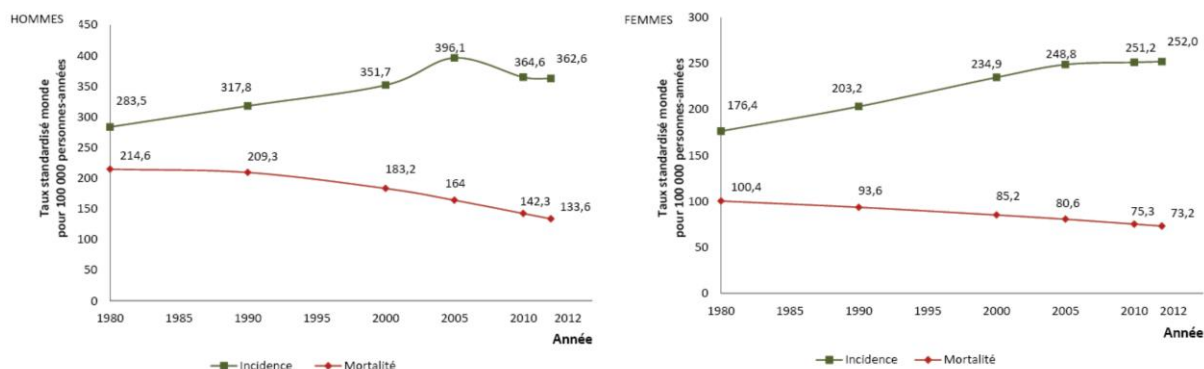
\* Les données de projection 2017 ne sont pas fournies pour ce cancer. Il s'agit de l'estimation pour 2013.  
 Source : Partenariat Francim/HCL/Santé publique France/INCa [Jéhannin-Ligier K, 2017]. Traitement : INCa 2017

Entre 1980 et 2005, le taux d'incidence des cancers a globalement augmenté, alors que le taux de mortalité a diminué (14). Ces évolutions peuvent être expliquées par la diminution de l'incidence des cancers de mauvais pronostic et l'augmentation de l'incidence des cancers de



bon pronostic. Lorsqu'on regarde l'évolution de l'incidence ces dernières années, on constate que le taux d'incidence a diminué chez l'homme entre 2005 et 2012 (-1,3 % par an), alors qu'il est toujours en progression chez la femme (+ 0,2 % par an entre 2005 et 2012), bien que cette progression ait ralenti (+ 1,6 % entre 1980 et 2005) (Figure 2).

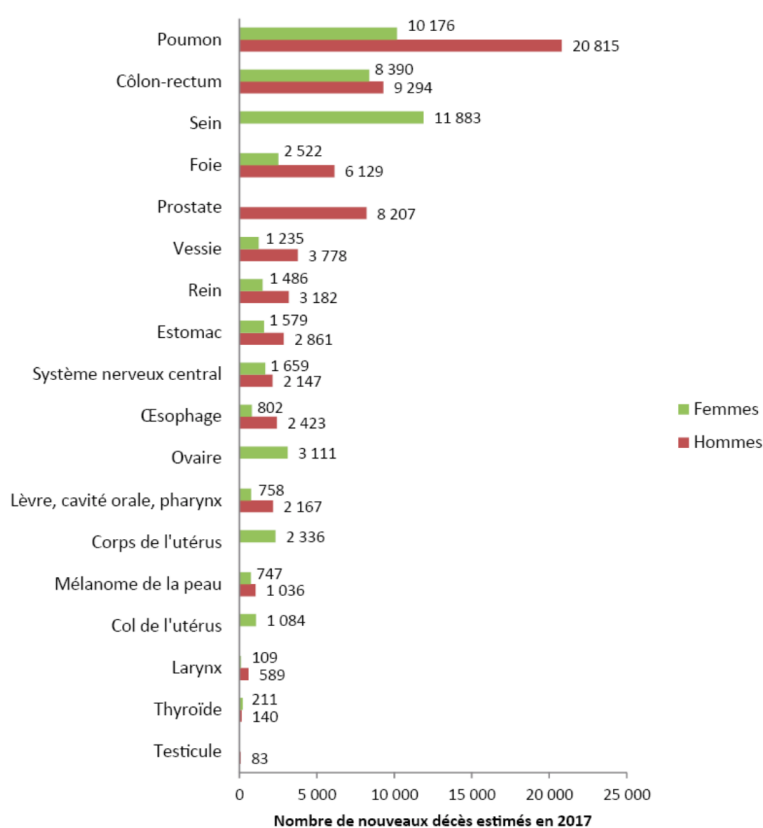
**Figure 2 : Evolution entre 1980 et 2012 des taux d'incidence et de mortalité chez l'homme et la femme en France**



Source : Partenariat Francim/HCL/SpFrance/INCa [Binder-Foucard F, 2013]. Traitement : INCa 2016

Le cancer est aujourd'hui la **première cause de mortalité** en France avec 150 000 décès par cancers estimés en 2017, dont plus de la moitié a lieu chez l'homme (84 000 *versus* 66 000 décès chez la femme). Chez ce dernier, le cancer du poumon occupe le 1<sup>er</sup> rang, devant les cancers du côlon-rectum et de la prostate. Chez la femme, le cancer du sein représente la 1<sup>ère</sup> cause de décès par cancer, juste devant le cancer du poumon, et le cancer du côlon-rectum (Figure 3).

Figure 3 : Estimation 2017 de la mortalité des tumeurs solides en France

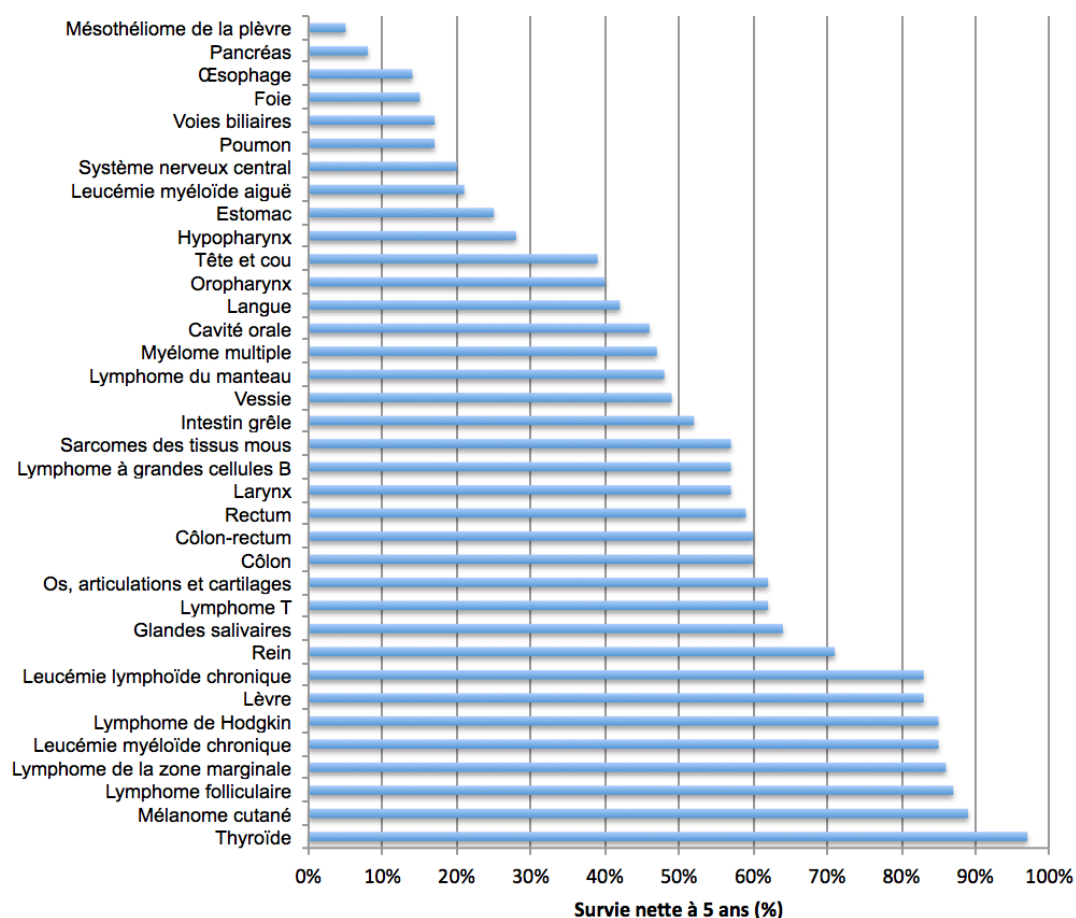


Source : Partenariat Francim/HCL/Santé publique France/INCa [Jéhannin-Ligier K, 2017]. Traitement : INCa 2017

Lorsque l'on s'intéresse au taux de mortalité, on peut constater qu'il est en diminution depuis les années 1980 et que cette diminution s'accélère ces dernières années (respectivement - 2,9 et -1,4 % entre 2005 et 2012 chez l'homme et chez la femme). Cependant, comme on peut le voir sur la Figure 2, ce taux de mortalité baisse plus rapidement chez l'homme que chez la femme, ce qui peut être en partie expliqué par la diminution de la consommation de tabac et d'alcool chez l'homme.

Cette **évolution de la mortalité** plutôt encourageante ne doit pas faire oublier les disparités entre les différents types de cancers. En effet, la survie varie grandement selon le type de cancer. En effet, si le mélanome, le cancer de la prostate ou celui du sein sont globalement des cancers de bons pronostics, d'autres cancers ont un pronostic beaucoup plus sombre, comme c'est le cas du cancer du poumon ou encore du cancer du pancréas (Figure 4) (15)

Figure 4 : Survie nette à 5 ans des différentes tumeurs solides et hématologiques des patients diagnostiqués entre 2005 et 2010



Enfin, la **prévalence** importante des Français atteints de cancer est également une donnée importante. On comptait environ 3 millions de personnes âgées de 15 ans et plus en vie en 2008 ayant eu un cancer au cours de leur vie.

## 2. De la transformation maligne au cancer métastatique – Histoire naturelle

Le cancer est une maladie multifactorielle résultant de la combinaison d'un ensemble de facteurs. Le facteur génétique est aujourd'hui largement démontré, tout comme certains facteurs environnementaux, dont on sait qu'ils peuvent favoriser l'apparition du cancer (ex. exposition au tabac ou aux radiations). Les modifications des gènes ou mutations, qui interviennent dans le développement du cancer peuvent être héritées ou acquises par l'individu au cours de sa vie. Dans ce deuxième cas, elles peuvent être dues au hasard, ou résulter de l'exposition aux facteurs environnementaux sus-cités, qui créent des dommages dans l'ADN cellulaire.

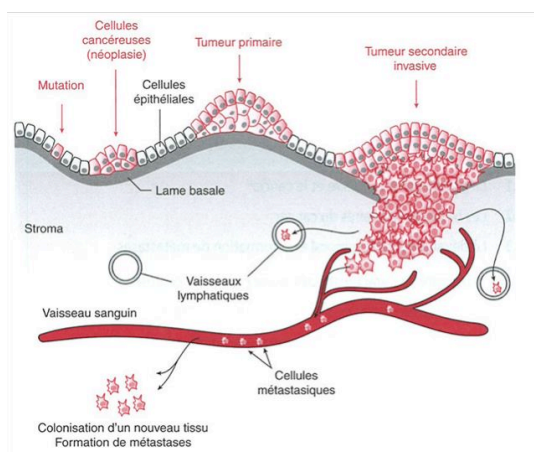
C'est l'accumulation de ces erreurs dans l'ADN qui aboutit, avec le temps, à la **transformation cancéreuse** d'une cellule. Aussi, les cellules cancéreuses ont généralement de nombreuses mutations génétiques. En revanche, toutes les mutations ne conduisent pas au cancer.

De nombreux gènes sont aujourd'hui connus comme reliés à l'apparition du cancer, lorsqu'ils sont altérés. Ils sont communément appelés *drivers* du cancer. On en distingue 3 types, qui, une fois altérés, peuvent contribuer au processus de cancérisation :

- Les **proto-oncogènes** : ce sont des gènes impliqués dans la croissance et la division cellulaire normale. Lorsqu'ils sont altérés, ils peuvent devenir « oncogènes », permettant alors aux cellules de croître et de survivre de façon anormale, entraînant leur prolifération excessive ;
- Les **gènes suppresseurs de tumeur** : ces gènes jouent normalement un rôle dans le contrôle de la croissance et de la division cellulaire. Leur altération peut alors annihiler leur pouvoir de « freiner » la prolifération des cellules, ces dernières se divisant alors de façon incontrôlée ;
- Les **gènes de réparation de l'ADN** : ces gènes permettent habituellement la réparation de l'ADN endommagé. Quand ils sont altérés, la réparation de l'ADN ne peut se faire de façon efficace et la mutation persiste.

Après cette première étape de transformation maligne de la cellule, suit l'étape de l'expansion clonale, au cours de laquelle la cellule cancéreuse mutée va proliférer. L'étape suivante est la croissance tumorale proprement dite, qui aboutit à la détectabilité clinique de la tumeur, jusque là non détectable. Le cancer ayant pour caractéristique de pouvoir s'étendre, l'étape suivante est l'envahissement, d'abord local (du tissu d'origine) puis locorégional (du tissu environnant, à proximité). Enfin la dernière étape est la dissémination à distance de la tumeur primaire, avec formation de métastases (Figure 5).

**Figure 5 : Vision schématique des étapes de la propagation tumorale**



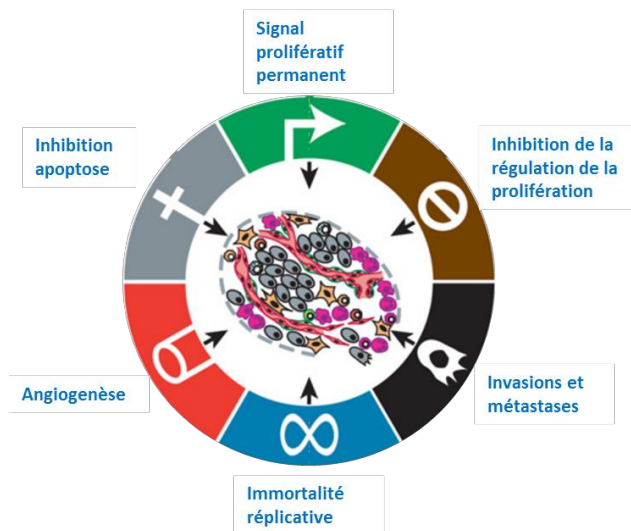
### 3. Caractéristiques des cellules cancéreuses

Au-delà des caractéristiques de prolifération incontrôlée et de capacité d'envahissement des tissus voisins, les cellules cancéreuses ont un certain nombre de caractéristiques aujourd'hui bien décrites. En 2000, les biologistes Douglas Hanahan et Bob Weinberg publient un article majeur dans la revue *Cell*, dans lequel ils décrivent « *The hallmarks of cancer* » ou capacités distinctives du cancer (16), qui permettent de définir une cellule comme cancéreuse (Figure 6).

Les 6 capacités alors décrites sont :

- L'indépendance vis-à-vis des signaux de croissance (auto-suffisance) ;
- L'échappement aux signaux inhibiteurs de prolifération ;
- La capacité à éviter l'apoptose (résistance à la mort cellulaire) ;
- La capacité de se répliquer indéfiniment (immortalisation) ;
- L'induction de l'angiogénèse ;
- Le pouvoir d'envahir les tissus et de dissémination via la formation de métastases à distance.

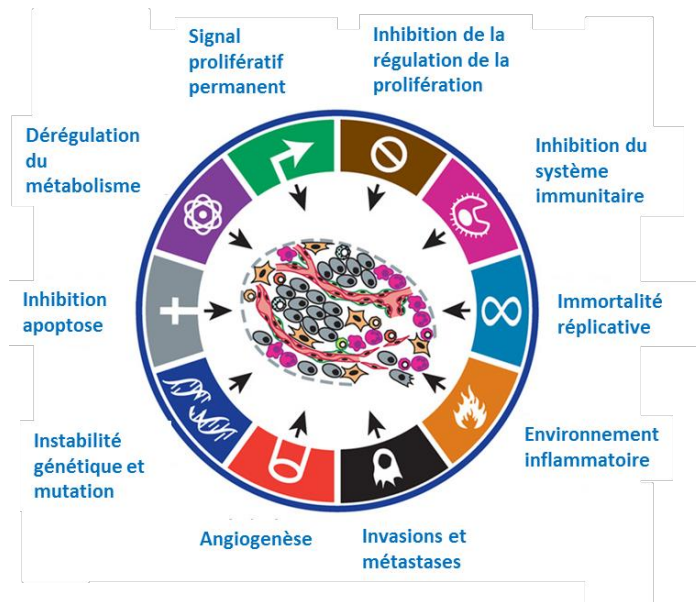
Figure 6 : Les 6 Hallmarks of cancer d'Hanahan et Weinberg (2000)



La biologie du cancer s'intéressait alors principalement à la cellule cancéreuse elle-même. En 2010, 10 ans après la publication de ces *Hallmarks*, Hanahan et Weinberg ajoutent 4 nouvelles caractéristiques (17), démontrant l'intérêt croissant pour une vision plus globale de la tumeur, intégrant la cellule cancéreuse dans son environnement, et signant la reconnaissance du rôle important du système immunitaire (Figure 7) :

- Capacité d'échapper à l'élimination par le système immunitaire
- Capacité de déréguler le métabolisme cellulaire
- Potentiel de créer un environnement inflammatoire pro-tumoral
- instabilité génétique et mutations

Figure 7 : Les 10 Hallmarks of cancer d'Hanahan et Weinberg (2011)



### III. Liens entre immunité et cancer

#### 1. Des premières découvertes à la consécration

L'idée que le système immunitaire pourrait contrôler le cancer a plus d'un siècle, avec William B. Coley, considéré par certains comme le père de l'immunothérapie qui, en 1891, développe une combinaison bactérienne composée de *Streptococcus pyogenese* et de *Bacillus prodigiosus* pour traiter un patient atteint de sarcome localement avancé (qui va présenter une rémission complète de sa maladie !) (18). Quelques années plus tard, Paul Ehrlich, qui obtient le prix Nobel de physiologie ou médecine en reconnaissance de ces travaux sur l'immunité, émet le postulat que le cancer apparaît spontanément *in vivo*, et que le système immunitaire pourrait influencer et contrôler le développement de cancer (19).

Près d'un demi-siècle plus tard, à la fin des années 1950, Prehn et Main démontrent l'existence d'antigènes spécifiques de tumeur et posent les bases de la théorie de l'immunosurveillance, laquelle sera énoncée par Lewis Thomas (20) et Sir MacFarlane Burnet (21) qui suggèrent que les cellules du système immunitaire patrouillent activement dans l'organisme, en sentinelles, dans le but d'identifier et d'éradiquer les cellules tumorales, avant la formation de tumeur. Le système immunitaire a ainsi un rôle de surveillance et de protection vis à vis du

cancer, via la reconnaissance et l'élimination des cellules malignes, potentiellement dangereuses (22).

En 1969 dans la célèbre revue *Nature*, les Français Wolf Hervé Fridman et Francois Kourilsky, apportent la première démonstration que, dans un cancer humain, une réaction immunitaire cellulaire est capable de répondre à un antigène tumoral, en associant des leucoblastes de la phase aiguë de leucémie avec des lymphocytes de patients en rémission complète (23).

Au fil du temps, c'est également au travers d'arguments épidémiologiques que le rôle du système immunitaire dans le développement du cancer est de plus en plus soupçonné. Il est en effet rapporté une fréquence plus élevée de certains cancers chez les patients immunodéficients, en particulier lorsque cette déficience concerne les lymphocytes T (24).

Malgré cela et beaucoup d'autres travaux, ces théories sont longtemps restées débattues par la communauté scientifique jusqu'à l'acceptation de ce concept dans les années 2000.

En effet, comme dit précédemment, dans les « hallmarks » du cancer de Hanahan et Weinberg de 2000, l'immunologie ne figure pas parmi les facteurs indispensables pour qu'un cancer se développe (16). Ce n'est que 10 ans plus tard, que sont ajoutées deux composantes associant système immunitaire et cancer (17):

- L'échappement à la réponse immunitaire
- Le rôle de l'inflammation

Fin 2013, la célèbre revue *Science* consacre l'immunothérapie des cancers comme « *breakthrough* » de l'année (25), justifié par les résultats impressionnants du premier inhibiteur de point de contrôle (checkpoint) immunitaire, l'ipilimumab, rapportés dans le mélanome métastatique. L'histoire est en marche et l'immuno-oncologie est en passe de devenir un nouveau pilier du traitement des cancers.

## 2. La théorie des 3E

La théorie de l'immunosurveillance énoncé par Thomas et Burnet dès la fin des années 1950 postulait que le système immunitaire contrôlaient et détruisaient continuellement les cellules cancéreuses, lui conférant alors un rôle uniquement anti-tumoral. Néanmoins, malgré ce contrôle permanent du système immunitaire, certaines cellules tumorales parviennent à proliférer et peuvent aboutir à l'apparition d'un cancer. C'est ainsi qu'une nouvelle théorie a été formulée par Robert Schreiber en 2001 : la théorie de l'immuno-édition ou théorie des 3E

qui définit de manière globale les relations dynamiques entre les cellules cancéreuses et le système immunitaire (26).

L'immuno-édition (« *immunoediting* ») est schématiquement divisé en 3 phases : l'élimination, l'équilibre et l'échappement (3E) :

- **La phase d'élimination**

Cette phase implique les interactions initiales entre les cellules immunitaires de l'hôte (d'abord du système immunitaire inné, puis du système immunitaire adaptatif) et les cellules néoplasiques nouvellement formées. Durant cette phase, le système immunitaire réussit à exercer une forte réponse anti-tumorale et ainsi à éliminer les cellules cancéreuses. Cette phase correspond au concept originel d'immunosurveillance. La majorité des lésions néoplasiques ne progressent ainsi pas vers le développement d'une tumeur, en raison de cette élimination. Cependant, dans certains cas, des variants de cellules tumorales sont capables de survivre, grâce à une plus faible immunogénicité et des mécanismes d'immunoévasion. Ces cellules entrent alors dans une phase dite d'équilibre.

- **La phase d'équilibre**

Au cours de cette phase, le système immunitaire exerce une pression de sélection sur la population de cellules tumorales, de telle sorte que les cellules « immunogènes », c'est à dire encore sensibles à la réponse immunitaire, sont poussées vers « l'extinction », alors que certains variants de cellules tumorales, faiblement immunogènes et résistants au système immunitaire, subsistent. C'est donc un état d'équilibre entre l'élimination d'une majorité de cellules malignes et la survie d'un petit nombre de cellules. La prolifération des cellules tumorales est donc maîtrisée.

- **La phase d'échappement**

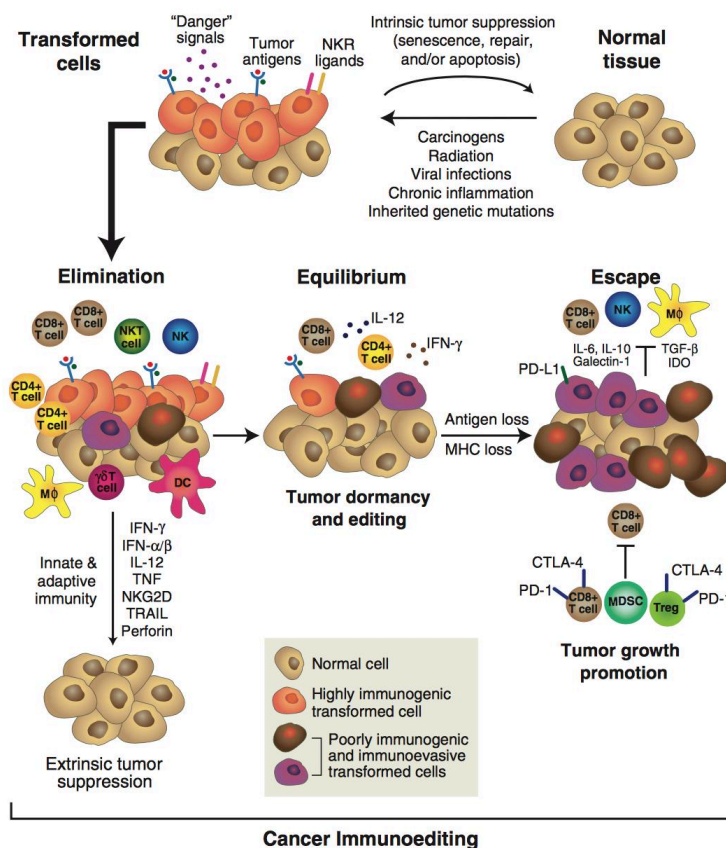
Enfin, lorsque toutes les cellules cancéreuses qui présentaient encore une sensibilité à la réponse immunitaire anti-tumorale, ont été éradiquées, la phase d'équilibre cède sa place à la phase d'échappement. Comme son nom l'indique, elle implique les variants tumoraux ayant échappé au système immunitaire, qui peuvent désormais former une tumeur cancéreuse. Cette phase correspond à la progression du cancer en tant que tumeur.

La figure ci-dessous fait apparaître de façon illustrée ces trois phases et les acteurs immunitaires impliqués (Figure 8) (27). Lors de la phase d'élimination, les cellules de l'immunité innée et adaptative parviennent à détruire les cellules tumorales. Dans certains cas, des variants ne sont pas détruits et entrent en phase d'équilibre, où la croissance tumorale est



alors maîtrisée par les cellules T, l'interleukine 2 et l'interféron, qui maintiennent les cellules tumorales dans un état de dormance et exercent une pression de sélection importante sur celles-ci. Après une durée qui peut s'étendre sur plusieurs décennies et malgré cette pression de sélection, les variants les plus « résistants » émergent de manière plus importante et marquent l'échappement au système immunitaire. Ces cellules tumorales prolifèrent alors jusqu'à créer une tumeur, qui devient cliniquement apparente.

**Figure 8 : L'immuno-édition**



### 3. Le système immunitaire : un allié contre le cancer ?

#### a. Bases du système immunitaire

De tout temps, les organismes vivants, à l'origine uniquement unicellulaires puis par la suite pluricellulaires, ont dû se défendre, principalement face aux agressions extérieures pouvant menacer leur intégrité, dans un environnement de plus en plus complexe.

C'est ainsi que ces organismes ont développé et sélectionné au fil du temps des systèmes de défense efficaces leur permettant de :

- faire face à ces agressions extérieures, telles que les infections par d'autres organismes (virus, bactéries, parasites) ;
- se protéger contre les dangers liés à des dérèglements à l'intérieur de leurs propres cellules (28).

#### *i. Rôle du système immunitaire*

Le système immunitaire participe au **maintien de l'intégrité de l'organisme**. Il doit permettre de **répondre efficacement aux agressions extérieures, mais également aux autres situations de danger comme la prolifération maligne de cellules**.

Cette réponse implique donc non seulement la mise en place de mécanismes assurant **l'élimination du danger**, dans le meilleur des cas avant qu'il ne nuise à l'organisme, mais aussi et avant cette élimination, **l'identification** du danger.

De façon globale, le système immunitaire doit **reconnaître le soi du non-soi** :

- le **soi** faisant référence à l'ensemble des propres composants de l'hôte, de ce qui lui appartient, et contre lesquels il ne doit pas générer de réponse immunitaire destructrice, en situation physiologique, grâce à un ensemble de mécanismes que l'on qualifie de tolérance immunitaire (28) (29) ;
- le **non-soi**, par opposition, correspondant à ce qui n'appartient pas au soi, est représenté par les éléments étrangers au corps, appelés antigènes, tels que les bactéries, les virus ou encore les champignons microscopiques. Il peut également correspondre aux situations non dangereuses (par exemple la présence dans le sang de composants de la nourriture ingérée) (29).

On distingue classiquement deux entités complémentaires et coexistantes de l'immunité, correspondant à deux formes de réponses immunitaires (30) :

- **Immunité innée ou naturelle ou non spécifique** :

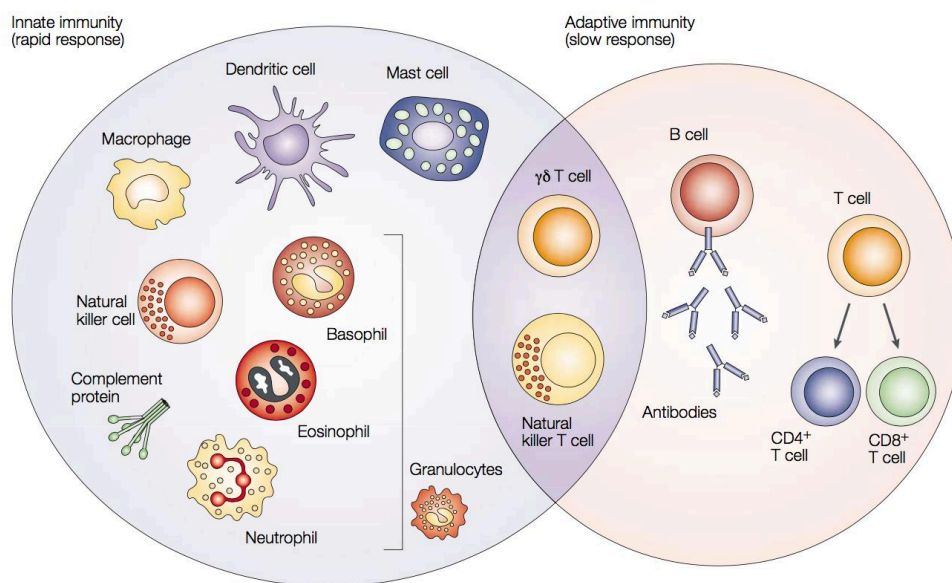
Elle est la première ligne de défense contre les agents pathogènes et repose sur une distinction globale du soi et du non-soi. Présente dès la naissance, elle permet à l'organisme de se défendre de manière innée, sans apprentissage. Ainsi, elle se met en place rapidement et spontanément et ne nécessite pas de contact préalable avec l'agent étranger ; elle est non spécifique et indépendante de l'agent pathogène (31). Elle se met en place le temps que l'immunité acquise devienne opérationnelle (32).

- **Immunité acquise ou adaptative ou spécifique :**

La mise en place de l'immunité acquise se fait plus lentement et tardivement que la réponse immunitaire innée et repose sur une reconnaissance spécifique de l'agent pathogène en cause (32). Les mécanismes effecteurs de la réponse immunitaire acquise n'existent pas avant la rencontre avec l'agent pathogène. En effet, ces mécanismes s'acquièrent spécifiquement lors de l'exposition à l'agent en cause. C'est ainsi qu'une autre caractéristique de l'immunité acquise est le pouvoir de garder en mémoire les antigènes des agents rencontrés. Ainsi, en cas de nouvelle exposition, la réponse sera plus rapide, plus importante et plus efficace pour éliminer l'agent.

Ces deux types d'immunité sont complémentaires et coopèrent étroitement pour garantir l'intégrité de l'organisme face aux infections (Figure 9).

**Figure 9 : Vue d'ensemble des cellules du système immunitaire innée et acquise**



**ii. Cellules du système immunitaires**

Les cellules de l'immunité innée et de l'immunité acquise proviennent des **cellules souches hématopoïétiques** (CSH). Le système immunitaire comprend un certain nombre de cellules, qui sont communément appelées **leucocytes**. Ces cellules immunocompétentes peuvent être localisées dans la circulation (sanguine, lymphatique) ou bien dans les différents tissus, ceci afin d'assurer une surveillance immunitaire la plus efficace possible de tout l'organisme.

Les cellules souches hématopoïétiques à l'origine des leucocytes sont par essence indifférenciées et sont douées d'une capacité d'auto-renouvellement. Elles peuvent se différencier en différents types de cellules filles matures sous l'influence de différents facteurs, on parle de totipotence (28). L'ensemble des mécanismes qui participent à la production des cellules du sang à partir des CSH s'appelle l'hématopoïèse. La leucopoïèse fait partie de l'hématopoïèse et correspond à la voie de production des leucocytes. Avant la naissance, le foie est le premier organe de différenciation des cellules sanguines à partir des cellules souches hématopoïétiques, à la suite de quoi la moelle osseuse prend le relais.

C'est donc à partir de la **cellule souche hématopoïétique** que va pouvoir être générée selon la voie empruntée, telle ou telle cellule immunitaire. On distingue classiquement à partir de cette CSH deux voies possibles, qui mènent à deux types principaux de lignées cellulaires et qu'on appelle :

- **la lignée myéloïde**
- **la lignée lymphoïde**

#### ❖ **La lignée myéloïde**

Les **cellules de la lignée myéloïde** proviennent de la différenciation d'une CSH en une cellule souche myéloïde (CSM), également appelé progéniteur myéloïde commun. Cette dernière va fournir la majorité des cellules du système immunitaire innée, mais également être à l'origine des lignées érythrocytaires et mégacaryocytaires qui aboutissent respectivement aux globules rouges et aux plaquettes sanguines. On distingue habituellement au sein de cette lignée myéloïde trois lignées : la **lignée monocyttaire**, la **lignée granulocytaire** et la **lignée des mastocytes**.

La **lignée monocyttaire** comprend 3 types de cellules immunitaires : les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques :

- les **monocytes** :

Les monocytes sont de grosses cellules mononuclées, circulant dans le sang et ayant le potentiel de migrer dans les tissus en traversant les parois vasculaires, passage donnant alors lieu à leur différenciation soit en macrophage soit en cellule dendritique myéloïde. Le cytoplasme de ces cellules contient de nombreux lysosomes, organites cellulaires renfermant

des enzymes hydrolytiques. En effet, ces cellules très mobiles ont pour fonction principale la **phagocytose**, qui permet la capture et la dégradation des micro-organismes, mais également des particules inertes ou encore des cellules endommagées. Elles peuvent également jouer le rôle de cellule présentatrice d'antigène pour induire la réponse immune lymphocytaire.

- les **macrophages** :

Les macrophages sont des cellules directement issues des monocytes. La différenciation de ces derniers s'opère simultanément à leur passage dans les tissus depuis la circulation sanguine. Les macrophages sont donc uniquement présents dans les tissus. Les macrophages sont également des cellules phagocytaires et possèdent des lysosomes. De plus, ils ont le pouvoir de sécréter des cytokines et d'orchestrer la réponse inflammatoire dans les tissus. Ils peuvent également jouer le rôle de cellule présentatrice d'antigène. Enfin, les macrophages jouent un rôle dans l'homéostasie des tissus en éliminant les cellules sénescents ou apoptotiques (31).

- les **cellules dendritiques** :

D'une taille équivalente aux monocytes mais d'une forme en étoile, elles présentent de longs prolongements membranaires aussi appelés dendrites. Les cellules dendritiques sont mononucléées et peuvent être d'origine monocyttaire ou provenir de la lignée lymphoïde. Contrairement aux monocytes et aux macrophages, ce sont les **principales cellules présentatrices d'antigène**. En effet, leurs dendrites (ou pseudopodes) leur permettent d'explorer leur environnement et de capter les éléments qui leur sont étrangers. Elles deviennent ainsi matures et acquièrent le pouvoir de présenter l'antigène capté aux lymphocytes T naïfs, ceci initiant la réponse immunitaire acquise, spécifique de l'antigène en cause. Cette opération de présentation d'antigène s'effectue dans les organes lymphoïdes secondaires (ganglions, rate et tissus lymphoïdes associés aux muqueuses) dans lesquels les cellules dendritiques matures migrent depuis le site de rencontre avec l'antigène. Leur omniprésence dans les tissus et leur capacité de reconnaissance des antigènes leur confèrent le rôle de sentinelle. Enfin et contrairement aux monocytes et aux macrophages, leur capacité de phagocytose et de destruction des antigènes est faible.

La deuxième lignée issue de la lignée myéloïde est la **lignée granulocytaire**, dans laquelle on retrouve les granulocytes. Ces cellules circulant dans le sang possèdent de nombreuses granulations, d'où leur appellation. On les appelle aussi polynucléaires, de part leur noyau polylobé ou segmenté. Les polynucléaires comprennent trois types de cellules, dont les noms sont attribués selon leur affinité pour des colorants utilisés lors de leur observation au microscope. Leur production à partir des cellules progéniteurs va être influencée par

différents facteurs d'induction. On distingue les polynucléaires neutrophiles, les éosinophiles et les basophiles :

- **les polynucléaires neutrophiles :**

Les polynucléaires neutrophiles représentent la majorité des leucocytes dans le sang (50 à 70 % des globules blancs). Ce sont des cellules rondes contenant un noyau unique polylobé. Elles sont douées de phagocytose et leur cytoplasme contient des granulations neutrophiles riches en enzymes protéolytiques et en molécules anti-microbiennes. Les polynucléaires neutrophiles sont également capables de produire rapidement des espèces réactives de l'oxygène qui participent à la microbicidie en altérant les structures des lipides, des protéines et des acides nucléiques du microorganisme (30). Leur rôle est ainsi prépondérant pour contrer les agressions bactériennes ainsi que lors de situations d'inflammation aiguë au cours de laquelle ils migrent massivement et rapidement depuis la circulation sanguine dans les tissus. Sur site et après phagocytose de l'agent pathogène, les granules déversent leur contenu dans les vésicules formées lors de la phagocytose (phagosome devenant un phagolysosome), assurant ainsi l'élimination des micro-organismes captés.

Les polynucléaires neutrophiles jouent aussi un rôle dans la régulation des réponses immunitaires. Ils produisent par exemple certains médiateurs et cytokines capables d'amplifier la réponse immunitaire, principalement l'interleukine 8 (IL-8), une cytokine responsable de l'augmentation du recrutement d'autres polynucléaires neutrophiles sur le lieu de l'inflammation.

- **les polynucléaires éosinophiles :**

Beaucoup moins nombreux que les polynucléaires neutrophiles dans le sang (ils représentent de 1 à 3% des globules blancs), les éosinophiles contiennent également de nombreuses granulations. Ces cellules jouent un rôle primordial dans l'immunité anti-parasitaire, mais participent également à certaines réactions d'hypersensibilité (réponse inflammatoire allergique). Comme les polynucléaires neutrophiles, les éosinophiles ont la capacité de produire des formes réactives de l'oxygène, qui participent à la destruction des parasites, et synthétisent également certaines substances comme des cytokines pro-inflammatoires (ex. IL-1, IL-4, IL-6, TNF-alpha...), capables d'entretenir et d'amplifier les réactions inflammatoires (28).

- **les polynucléaires basophiles :**

Les polynucléaires basophiles représentent moins d'un pourcent des leucocytes circulants. Leur cytoplasme contient de nombreuses granulations, riches en histamine et jouant un rôle

prépondérant lors des réactions allergiques. Les polynucléaires basophiles jouent également un rôle dans la défense contre les infections et dans la régulation des réponses immunitaires.

La troisième lignée myéloïde, après les lignées monocyttaire et granulocytaire, est la **lignée des mastocytes**.

- Les **mastocytes** sont des cellules dérivées du progéniteur myéloïde commun. Leurs précurseurs terminent leur maturation dans les tissus, où les mastocytes peuvent résider plusieurs mois, en particulier autour des vaisseaux sanguins et des nerfs. Leur cytoplasme est très riche en granulations, en particulier en histamine. Ils présentent à leur surface des récepteurs de haute affinité aux IgE, ce qui leur confère un rôle essentiel dans les réactions allergiques, tout comme les granulocytes basophiles. Les mastocytes participent aussi aux défenses anti-microbiennes et à la mise en place des réactions inflammatoires. Ils sont en effet capables de synthétiser divers médiateurs dont des cytokines pro-inflammatoires (ex : TNFalpha, IL-4, IL-6 etc.) (31).

#### ❖ La lignée lymphoïde

C'est dans cette lignée qu'on retrouve les **lymphocytes**, leur nom provenant de leur présence principalement dans le système lymphatique. En effet, les lymphocytes circulants dans le sang ne représentent qu'un pourcent de tous les lymphocytes de l'organisme. Parallèlement à cela, les lymphocytes sanguins représentent entre 20 et 40% des globules blancs (28).

On peut classiquement distinguer trois types de lymphocytes : les lymphocytes T, les lymphocytes B et les lymphocytes ou cellules NK (*Natural Killer* ou cellules tueuses naturelles)

#### - les **lymphocytes T** :

Les lymphocytes T sont de petites cellules rondes dont le nom de lymphocyte « T » provient du fait qu'ils terminent leur maturation dans le thymus. Tous les lymphocytes T expriment à leur surface le marqueur caractéristique CD3. Ils expriment également de façon caractéristique le récepteur du lymphocyte T ou TCR (*T-cell receptor*), un récepteur qui leur permet de reconnaître les antigènes et qui est spécifique vis-à-vis d'un antigène donné.

L'existence de différents types de TCR, associée à l'expression membranaire de co-récepteurs caractéristiques, permet de définir différentes sous-populations de lymphocytes T (immunophénotypes). Tout d'abord, le TCR très majoritairement exprimé par les lymphocytes

T est un hétéro-dimère constitué de deux chaînes polypeptidiques : une chaîne alpha et une chaîne beta, et qui permettent de qualifier le lymphocyte de lymphocyte T alpha bêta. Le deuxième groupe très minoritaire (environ 5% des lymphocytes T), exprime un TCR composé d'une chaîne gamma et d'une chaîne delta : on qualifie alors le lymphocyte de lymphocyte T gamma delta.

On peut définir à partir de ce premier groupe de **lymphocytes T alpha beta** différentes sous-populations, selon des critères d'immunophénotypage ou selon des critères fonctionnels.

Selon ces premiers critères, on distingue :

- les **lymphocytes T CD4+**, qui expriment le co-récepteur CD4 et sont impliqués dans le contrôle et la mise en route de la réponse immunitaire acquise ;
- les **lymphocytes T CD8+**, qui expriment le co-récepteur CD8 et jouent un rôle dans l'élimination des cellules infectées ou tumorales.

Selon des critères fonctionnels, on peut différencier :

- les **lymphocytes T auxiliaires ou helper** (lymphocytes Th), qui dans la plupart des cas expriment le co-récepteur CD4 ;
- les **lymphocytes T cytotoxiques** (lymphocytes Tc), exprimant généralement le co-récepteur CD8 ;
- les **lymphocytes T régulateurs** (lymphocytes Tr), qui présentent habituellement le co-récepteur CD4.

Le deuxième groupe de lymphocytes T, différents des lymphocytes T alpha bêta par leur TCR, est le groupe des lymphocytes T gamma delta. On peut le diviser en deux sous-populations de lymphocytes cytotoxiques :

- les lymphocytes T delta1+ épithéliaux ;
- les lymphocytes T delta2+ sanguins.

- les **lymphocytes B** :

Le nom de lymphocytes B leur a été attribué de part leur site de maturation qui est la moelle osseuse chez les mammifères, ou *bone marrow* en anglais. Ces cellules ressemblent aux lymphocytes T. Ils représentent environ 5 à 15% des lymphocytes circulants (30). A la manière des lymphocytes T, les lymphocytes B expriment de façon caractéristique un récepteur pour



l'antigène, le récepteur du lymphocyte B ou BCR (*B-cell receptor*), qui leur permet de reconnaître les antigènes et qui est également spécifique vis-à-vis d'un antigène donné.

De la même façon encore que les lymphocytes T qui expriment tous le marqueur CD3, les lymphocytes B expriment des marqueurs caractéristiques, comme le CD19, le CD21, le CD79a et le CD79b. L'expression d'un autre marqueur, le CD5, permet d'identifier deux sous-groupes :

- les lymphocytes B CD5- (ou B2), très majoritaires dans l'organisme, particulièrement présents au niveau des follicules des organes lymphoïdes secondaires, mais également circulants dans le sang et la lymphe ;
- les lymphocytes B CD5+ (ou B1), responsables de la sécrétion des anticorps naturels et qui ne représentent que 5 % des lymphocytes B de la rate et moins de 3 % des lymphocytes B du sang.

Lors de la réponse immunitaire acquise humorale, les lymphocytes B se différencient en **plasmocytes**. Les plasmocytes sont de plus grosses cellules, capable d'une importante synthèse d'anticorps.

- **les lymphocytes ou cellules NK :**

Les cellules NK (Natural Killer) sont de grands lymphocytes, dont le cytoplasme est riche en granulations lytiques. Elles sont majoritairement présentes dans le sang et représentent environ 15 % des lymphocytes sanguins. On les retrouve également dans les organes lymphoïdes et dans certains tissus comme le foie et le poumon où elles jouent le rôle de sentinelle. Les cellules NK présentent à leur surface des marqueurs caractéristiques comme le CD16 et le CD56. Ce sont des cellules cytotoxiques capables de détruire spontanément les cellules infectées ou tumorales (28).

## **b. La réponse immunitaire anti-tumorale**

La réponse immunitaire anti-tumorale implique, comme toute réponse immune, à la fois des acteurs de l'immunité innée (cellules NK, macrophages, cellules dendritiques, granulocytes) et de l'immunité adaptative (lymphocytes T, lymphocytes B).

### ***i. Les cellules NK : une première arme contre les cellules tumorales***

Les cellules NK ont la capacité de reconnaître et d'éliminer les cellules tumorales de manière non spécifique et constituent ainsi une réponse de 1<sup>ère</sup> ligne importante. Elles possèdent des récepteurs inhibiteurs et des récepteurs activateurs. Les premiers sont capables de

reconnaître les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I et ainsi entraîner un signal d'inhibition de la cellule NK. Certaines cellules tumorales peuvent perdre l'expression de ces molécules du CMH de classe I. Si elles expriment des ligands de récepteurs activateurs de la cellule NK (ex. ligand du récepteur NKG2D), ceci va entraîner l'activation des cellules NK (en l'absence de signal inhibiteur) qui vont pouvoir lyser les cellules tumorales. Dans certains cas, les cellules tumorales expriment à la fois les molécules du CMH de classe I et des ligands de récepteurs activateurs. Ainsi, l'activation de la cellule NK ou non va dépendre de la balance entre les signaux délivrés par les récepteurs activateurs et les récepteurs inhibiteurs, ce qui va contrôler l'activation. Les cellules NK peuvent donc discriminer les cellules cancéreuses et précancéreuses des cellules saines adjacentes, de façon immédiate et non spécifique (immunité innée) (33).

Une fois activées, les cellules NK peuvent lyser les cellules tumorales grâce à un mécanisme de relargage (exocytose) de granules cytotoxiques. La perforine permet de créer des pores dans la membrane des cellules tumorales. Les granzymes peuvent ainsi rentrer dans la cellule et entraîner leur apoptose. Au-delà de cette fonction de cytotoxicité, les cellules NK ont une action indirecte d'élimination des cellules tumorales grâce à la production de cytokines comme l'interféron gamma ou le TNF alpha, connues pour induire les réponses lymphocytaires T par les cellules dendritiques.

La lyse des cellules tumorales entraîne alors le relargage d'antigènes tumoraux dans le milieu extracellulaire.

## *ii. Les antigènes tumoraux, clés de la reconnaissance anti-tumorale*

Les antigènes tumoraux sont des peptides antigéniques exprimés à la surface des cellules tumorales. Ils peuvent être libérés dans la circulation sanguine lors de la lyse de ces cellules. On distingue 2 catégories (34) :

- Les **antigènes spécifiques de tumeurs** (c'est à dire qu'on ne les retrouve que sur les cellules tumorales)
  - o Les antigènes *cancer testis* (ex. MAGE-1) ;
  - o Les antigènes liés à des mutations (néo-antigènes) : exprimés sur les cellules tumorales mutées ;
  - o Les antigènes associés au pathogène, comme les antigènes viraux (ex. E6 et E7 exprimés par le papillomavirus humain HPV).

- Les **antigènes associés aux tumeurs** (c'est-à-dire exprimés par les cellules tumorales mais également présents sur certaines cellules saines)
  - o Les antigènes surexprimés : par exemple HER2/neu, exprimés sur les cellules mammaires et surexprimés dans certains cancers du sein ;
  - o Les antigènes de différenciation, exprimés par les cellules d'un tissu, comme les antigènes exprimés sur les mélanocytes et les cellules de mélanomes.

### *iii. Les cellules dendritiques, un rôle pivotale entre cellule tumorale et lymphocyte T*

Les cellules dendritiques ont la capacité de capter les antigènes tumoraux, afin de les présenter aux lymphocytes T (LT). On les appelle **cellules présentatrices d'antigène** (CPA). Une fois captés, les antigènes sont présentés via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

Il existe deux voies de présentations (30) :

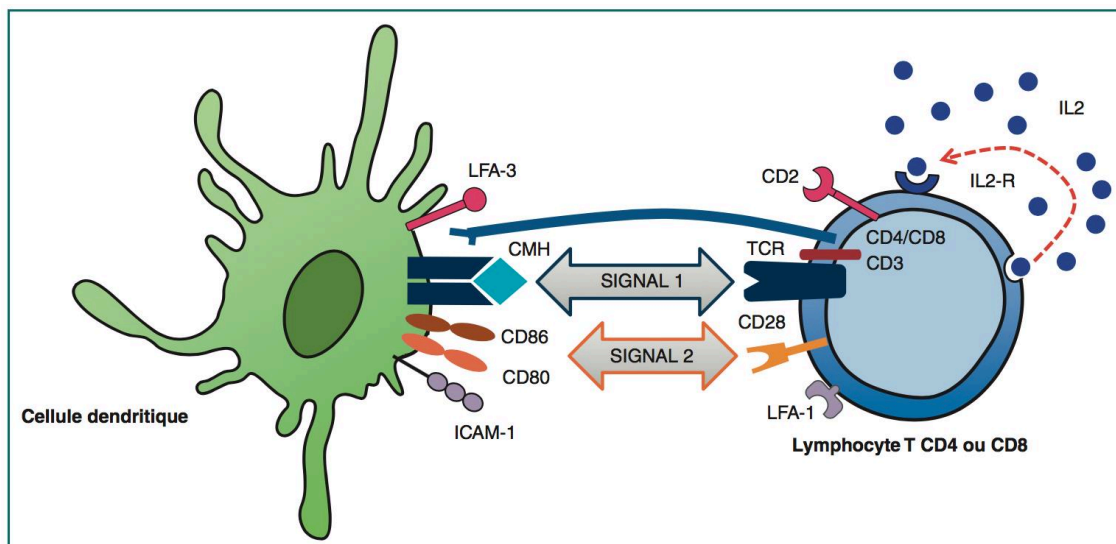
- la **voie exogène** : au cours de laquelle la cellule dendritique va dégrader les antigènes tumoraux et les présenter sur le CMH de classe II. Le complexe constitué par l'antigène et le CMH de classe II peut être reconnu spécifiquement les LT CD4.
- la **voie de la présentation croisée** : au cours de laquelle la cellule dendritique va capter les antigènes exogènes, les dégrader et les présenter sur le CMH de classe I. Le complexe ainsi formé peut quant à lui être reconnu par les LT CD8.

Les cellules dendritiques, originellement immatures, sont présentes dans les tissus périphériques et sont caractérisées par une faible expression des molécules du CMH de classe II et des molécules de co-stimulation activatrices comme CD80, CD86 ou CD40. Elles possèdent une forte capacité d'endocytose mais ne sont pas capables de présenter l'antigène. Elles captent donc les antigènes et peuvent reconnaître des signaux de danger. Cette capture d'antigène et la détection de ces signaux de danger engagent le processus de maturation. Les cellules vont alors migrer dans les ganglions lymphatiques ou dans les structures lymphoïdes tertiaires et mûrir. Une fois mûre, les cellules dendritiques sont caractérisées par une forte expression des molécules du CMH de classe I et II, ainsi qu'une forte expression des molécules de co-stimulation (CD80/86 et 40). Elles ont alors perdu leur capacité d'endocytose, mais possèdent désormais la capacité de présenter l'antigène (35).

#### iv. Les lymphocytes T : soldats de l'immunité anti-tumorale

Une fois migrée dans un ganglion lymphatique, la cellule dendritique va présenter l'antigène à un lymphocyte T en vue de l'activation de celui-ci. Le complexe CMH-peptide présent à la surface des cellules dendritiques est reconnu par le TCR. Toutefois, cette interaction est insuffisante à l'activation du LT, qui nécessite en réalité un double signal, appelé **co-stimulation** (Figure 10). Cette dernière se fait par le biais des molécules de co-stimulation sur la cellule dendritique (molécules de la famille B7 : CD80 et CD86) qui se lient à CD28 sur le lymphocyte T. L'activation entraîne alors la prolifération, la différenciation et « libère » les fonctions effectrices du LT, ainsi que la sécrétion de cytokines, telles que l'interleukine-2. Si la cellule dendritique ne présente pas de molécule de co-stimulation activatrice, le lymphocyte ne peut pas être activé et va être anergisé et entrer en apoptose. Selon la molécule de CMH, vont être activés des LT CD8 ou des LT CD4 (35).

Figure 10 : Co-stimulation d'un lymphocyte T par une cellule dendritique



Ces lymphocytes activés sortent alors du ganglion et migrent vers la tumeur.

Les **LT CD8+**, une fois activés, se transforment en **LT cytotoxiques**. Ayant été activés par un complexe CMH antigène spécifique, ils vont migrer vers la tumeur où ils peuvent détecter les cellules tumorales qui portent à leur surface le même complexe CMH-peptide. La lyse de ces cellules tumorales peut ainsi débuter, par des mécanismes de cytotoxicité dépendant des perforines et granzymes (36). Par ailleurs, ils produisent également des cytokines comme l'IFN gamma ou le TNF alpha.

Le **LT CD4+** une fois activé, se différencie quant à lui en **LT helper ou auxiliaire**, qui orientent la réponse immunitaire. Il a la propriété de produire des cytokines :

- pour le profil **Th1** : l'IFN gamma et l'IL-2,
- pour le profil **Th2** : l'IL-4 et 5, l'IL-17 pour le profil Th17, l'IFN gamma et l'IL-2.

Ils peuvent avoir un effet anti-tumoral indirect, via la production de cytokines « Th1 », ces dernières ayant un rôle dans l'induction et le maintien des réponses des LT CD8 et dans le recrutement d'autres cellules immunitaires. En particulier l'IFN gamma induit la stimulation des macrophages. Ils peuvent également avoir un effet anti-tumoral direct (moins important), lorsqu'ils vont rencontrer le complexe CMHII/peptide spécifique sur les cellules tumorales. Les mécanismes de cytotoxicité se font via la production de granules cytotoxiques (perforine et granzymes) et d'IFN gamma et de TNF alpha.

#### **v. La réponse humorale par les lymphocytes B**

Les plasmocytes ont la capacité de produire des anticorps contre des antigènes présents sur les cellules tumorales. Ces anticorps peuvent agir de manière directe ou indirecte (37) :

- **Action directe** : l'anticorps se fixe sur un ligand ou sur le récepteur présent sur la cellule tumorale, ce qui va empêcher la liaison du ligand sur son récepteur, et ainsi inhiber la signalisation induite par le ligand, et donc inhiber la prolifération de la cellule tumorale et/ou induire son apoptose.
- **Action indirecte** :
  - o par un mécanisme de **cytotoxicité dépendante du complément** (CDC). Les anticorps se fixent sur les cellules tumorales, permettant le recrutement de certains composants de la voie classique du complément, qui va être activée, aboutissant à la formation du complexe d'attaque membranaire. Les pores créés sur la cellule tumorale vont entraîner la lyse de la cellule.
  - o par un mécanisme de **cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps** (ADCC). Les anticorps se fixent sur un récepteur de la cellule tumorale et des cellules comme les cellules NK, les macrophages ou les neutrophiles, possédant des récepteurs aux fragments Fc des anticorps vont intervenir. Ces cellules fixées sur les fragments Fc vont être activées et lyser la cellule tumorale.

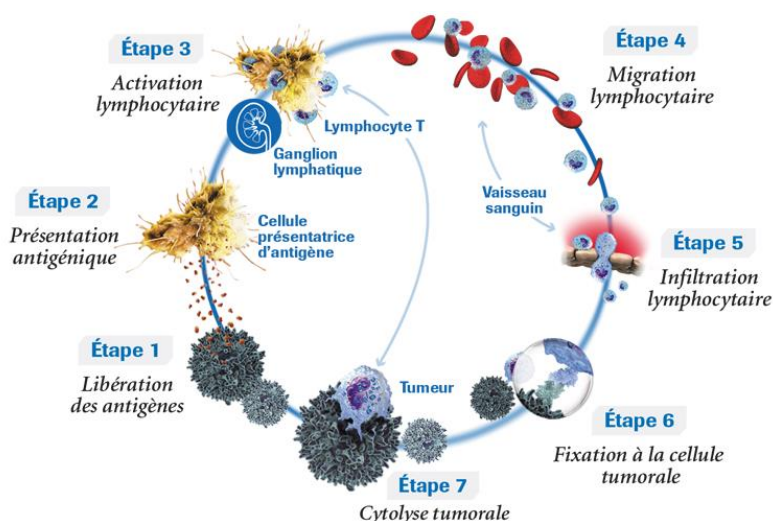
Il existe des populations de lymphocytes B « supresseurs de tumeurs », qui peuvent éliminer des cellules tumorales via la production de TNF-alpha et de granzyme B.

#### vi. *Le cycle immunitaire anti-tumoral*

La réponse immunitaire anti-tumorale peut en réalité être considérée comme un cycle, comme l'ont proposé Dan Chen et Ira Mellman en 2013 (38). Appelé **cycle immunitaire anti-tumoral**, ce concept modélise et synthétise l'action immunitaire anti-tumorale en 7 grandes étapes. Les événements de chacune de ces étapes doivent être mis en place et répétées pour aboutir à la destruction complète des cellules cancéreuses (Figure 11).

Au cours de la première étape, les néoantigènes créés par l'oncogénèse et présents à la surface des cellules cancéreuses sont libérés et capturés par les cellules dendritiques (**étape 1**). Les cellules dendritiques ayant capturé les antigènes présentent ces derniers aux lymphocytes T naïfs dans les ganglions lymphatiques, via les molécules du CMH de classe I et II (**étape 2**), entraînant l'amorçage et l'activation des réponses des cellules T effectrices (**étape 3**). A ce moment, la nature de la réponse est déterminée par la balance entre les lymphocytes T effecteurs et les lymphocytes T régulateurs. Une fois activés, les LT effecteurs migrent dans la circulation sanguine (**étape 4**) afin d'infiltrer le site tumoral (**étape 5**), où il vont spécifiquement reconnaître et se fixer aux cellules malignes (**étape 6**), permettant l'étape finale de cytolysse (**étape 7**). La destruction de la cellule cancéreuse libère alors d'autres antigènes tumoraux (étape 1), ce qui permet d'amplifier la réponse, qui devient plus importante à chaque cycle.

Figure 11 : Le cycle immunitaire anti-tumoral (Roche)



### c. Les mécanismes immunitaires pro-tumoraux et le rôle du microenvironnement

#### i. L'inflammation chronique

Comme vu précédemment, le système immunitaire combat les cellules cancéreuses et permet très certainement d'éviter bon nombre de cancers. Néanmoins, il peut aussi dans certains cas être délétère, jusqu'à favoriser l'apparition du cancer. Un des mécanismes majeurs participant à la naissance et la progression tumorale, et désormais bien connu, est l'**inflammation chronique**. Dès 1863, Virchow émet l'hypothèse que le cancer trouve son origine sur les sites d'inflammation chronique (39). Selon lui, l'association d'agent(s) irritant(s) et d'une lésion tissulaire, et l'inflammation qui s'ensuit, favoriserait la croissance cellulaire tumorale. Un siècle plus tard, Dvorak démontre que la carcinogenèse et l'inflammation partagent des caractéristiques de développement communes, telles que la prolifération, la survie et la migration cellulaire, l'augmentation de l'angiogenèse, contrôlées par les facteurs de croissance, les cytokines pro-inflammatoires et les facteurs pro-angiogéniques. Il observe par ailleurs que les mêmes types de cellules impliqués dans les sites inflammatoires sont retrouvés dans les tissus cancéreux, et définit le cancer comme « une blessure qui ne guérit pas ».

L'inflammation chronique est un **phénomène pathologique** défini par le maintien dans le temps d'une réaction inflammatoire et son absence de résolution. Elle trouve son origine dans la persistance du facteur responsable de la réponse inflammatoire, qui peut être d'origine infectieuse, toxique ou encore auto-immune.

On considère aujourd'hui que de nombreux facteurs responsables d'une inflammation chronique sont associés au risque de développer un cancer (40). On estime qu'environ **25 % des cancers** sont associés à une inflammation chronique ayant une origine infectieuse ou physico-chimique. Un des exemples les plus étudiés est la gastrite persistante, induite par la bactérie *Helicobacter pylori*, qui augmente le risque de **cancer de l'estomac** de 75 %. Toujours dans les cancers liés à une cause infectieuse, certains **carcinomes hépatocellulaires** sont liés aux virus de l'hépatite B et C. L'inflammation chronique peut également être liée à l'exposition à des agents toxiques. En premier lieu, les constituants de la fumée de cigarette sont responsables de bronchopneumopathie chronique obstructive, une pathologie associée à un risque plus élevé de **cancer du poumon**. L'alcool peut également être à l'origine de cancer, par le développement de pancréatite ou d'hépatite. Enfin, les maladies auto-immunes, associées à l'entretien de réponses immunitaires anormales, sont également connues comme pouvant entraîner des pathologies cancéreuses. Ce lien entre inflammation

chronique et cancer existe notamment entre les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) – maladie de Crohn et rectocolite hémorragique, et le **cancer colorectal**, dont le risque d'apparition peut se retrouver multiplié par dix.

D'un point de vue physiopathologique, l'inflammation chronique crée un environnement pro-tumoral au travers de différents mécanismes. Tout d'abord, les signaux de **stress** cellulaires sont augmentés par l'inflammation, pouvant entraîner l'émergence de **mutations génétiques** favorisant la cancérogenèse. Parallèlement, les cellules immunitaires secrètent des facteurs de croissance et des cytokines pouvant favoriser la croissance tumorale. Enfin, l'inflammation, dont l'un des objectifs est la réparation des tissus, favorise l'angiogenèse, laquelle va permettre la prolifération tumorale et l'invasion des tissus environnants (41).

## *ii. Le microenvironnement tumoral*

Après des années de recherche focalisée sur la cellule tumorale, ce n'est qu'au début des années 2000 que l'on a réellement pris conscience de l'impact que pouvait avoir l'environnement de la tumeur sur sa naissance et son évolution. Les tumeurs ne sont ainsi pas à considérer comme un ensemble de cellules malignes seules au sein d'un tissu, mais comme **un ensemble dynamique et complexe**, au sein duquel de nombreux types de cellules et de composantes non cellulaires vont interagir : on parle de **microenvironnement tumoral**. Celui-ci est aujourd'hui largement reconnu comme jouant un rôle primordial dans la cancérogenèse, d'abord dans la tumeur primitive, puis à travers l'invasion des vaisseaux sanguins et lymphatiques, la migration et la réinstallation dans un nouveau microenvironnement, majeur pour contrôler l'évolution d'une tumeur vers le processus métastatique.

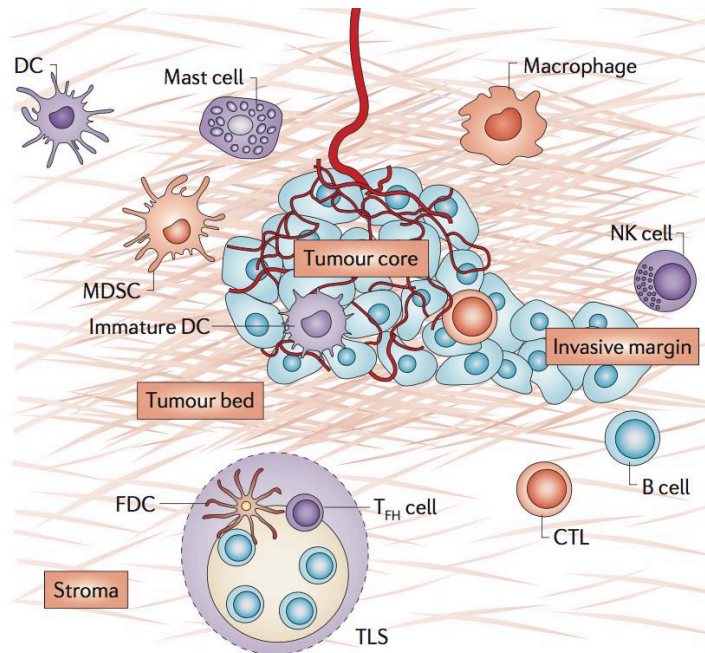
Bien que le concept de microenvironnement tumoral ait été pour la première fois énoncé par Paget dès 1889 avec sa théorie de *seed and soil* (3), attribuant un rôle essentiel au microenvironnement (seed) au sein duquel se trouve la cellule tumorale (soil), la réelle prise de conscience du rôle majeur du microenvironnement n'est intervenue que récemment, avec la description précise de ces composantes. Il est aujourd'hui défini comme étant les composantes cellulaires, moléculaires ainsi que les contraintes mécaniques entourant les cellules tumorales et interagissant avec ces dernières (42).

Ce microenvironnement a été analysé de façon complète par plusieurs chercheurs, dont l'immunologiste français Wolf Hervé Fridman (43). Ce dernier décrit le microenvironnement



comme étant un **milieu organisé**. Les cellules du système immunitaire et inflammatoire sont présentes, à la fois dans le centre de la tumeur, dans la marge d'invasion et dans des structures lymphoïdes adjacentes à la tumeur où sont présumées être générées/engendrées les réactions immunitaires anti-tumorales (Figure 12).

**Figure 12 : Organisation du micro-environnement tumoral**



Ainsi, la tumeur constitue un milieu au sein duquel de nombreuses cellules saines peuvent être recrutées et « corrompues » par les cellules malignes afin de leur permettre d'évoluer. Ces cellules saines vont être recrutées pour exercer leurs fonctions afin de participer à la promotion de la tumeur, et ce à tous les stades de la cancérogenèse (44).

Dans ce microenvironnement tumoral, on peut observer différents types de cellules, qui vont avoir un rôle important dans le contrôle tumoral, ou *a contrario* en assurant la promotion de la croissance tumorale :

- **Les cellules immunitaires :**

- Les **lymphocytes T** : ils sont abondant dans la majorité des cancers humains, à la fois dans la tumeur (jusqu'à 10% des cellules de la masse tumorale) et autour. Les phénotypes de LT pro- ou anti-tumoraux peuvent varier avec le type et le stade de la maladie. Les CD8<sup>+</sup> cytotoxiques, les lymphocytes T auxiliaires

Th1 helper CD4+ et les LT gamma delta sont généralement associés à un bon pronostic. Au contraire, la forte présence d'autres types cellulaires peut être associée à un pronostic plus sombre, comme les lymphocytes régulateurs (exprimant FOXP3+), les LT auxiliaires Th2 ou les Th17.

- Les **lymphocytes B** : ils sont plus souvent retrouvés dans les structures secondaires ou tertiaires adjacentes au microenvironnement tumoral, bien qu'on puisse parfois les retrouver dans la marge invasive. L'infiltration de lymphocytes B dans la tumeur est associée à un bon pronostic dans certains cancers, mais a également été retrouvé comme promoteur de tumeur dans certains modèles de cancers murins.
- Les **cellules NK** : elles sont habituellement retrouvées hors du stroma tumoral. Dans certains cancers, elles sont associées à un bon pronostic.
- Les **cellules myéloïdes** : elles représentent une des lignées cellulaires les plus abondantes dans le microenvironnement tumoral
  - Les **macrophages** : Les macrophages associés aux tumeurs (*Tumor-associated macrophages* TAMs) sont typiquement promoteurs de tumeur et jouent un rôle essentiel dans la composante inflammatoire tumorale. Ils présentent le phénotype M2, associé à une forte production d'IL-10 et une faible production d'IL-12. Ils produisent également des facteurs pro-angiogéniques, comme le VEGF, et s'accumulent dans les zones hypoxiques et nécrotiques de la tumeur, ce qui concourt à déclencher ces sécrétions pro-angiogéniques.
  - Les **cellules myéloïdes suppressives** : ces cellules immunitaires inhibitrices produisent de grandes quantités d'IL-10, inhibent les lymphocytes T cytotoxiques et orientent les macrophages vers leur phénotype promoteur de tumeur.
  - Les **neutrophiles** : ils peuvent avoir à la fois une activité pro et anti-tumorale.

- Les **cellules dendritiques** : elles peuvent être déficientes dans le microenvironnement et ainsi ne plus pouvoir stimuler de réponse immunitaire aux antigènes associés aux tumeurs.
- **Les cellules endothéliales** :
  - **Vasculaires** : les facteurs angiogéniques produits par les cellules tumorales mais également par les fibroblastes et les cellules myéloïdes favorisent le « bourgeonnement angiogéniques » ou « *sprouting* », par la prolifération des cellules endothéliales vasculaires. L'organisation des nouveaux vaisseaux est chaotique et les lumières irrégulières. Ils peuvent être non étanches (fuir), augmentant la pression dans le milieu interstitiel, avec un flux sanguin, une oxygénation et une alimentation des vaisseaux inégales.
  - **Lymphatiques** : les cellules tumorales peuvent envahir les vaisseaux lymphatiques mais également stimuler la genèse de nouveaux vaisseaux, grâce à la production de facteurs tels que le VEGF-C ou le VEGF-D. Les vaisseaux lymphatiques ont un rôle important dans la dissémination tumorale.
- **Les fibroblastes** : les fibroblastes associés au cancer sont retrouvés dans de nombreux types de cancer, principalement dans la marge d'invasion. Ils produisent de nombreuses molécules comme les facteurs de croissance, les cytokines, chimiokines, les composantes non cellulaires du microenvironnement et les enzymes modulant ce dernier. Ils peuvent également avoir une activité immunosuppressive importante.
- **Les péricytes** : cellules stromales périvasculaires, elles fournissent un support structural aux vaisseaux sanguins du microenvironnement. Un faible recouvrement des vaisseaux du microenvironnement par les péricytes est corrélé à un mauvais pronostic et à un risque de diffusion métastatique élevé.
- **Les adipocytes** : dans certains cancers, les adipocytes participent activement au recrutement des cellules tumorales via la sécrétion d'adipokines. Ils sont aussi promoteurs de la croissance tumorale en fournissant des acides gras pour « nourrir » les cellules malignes.

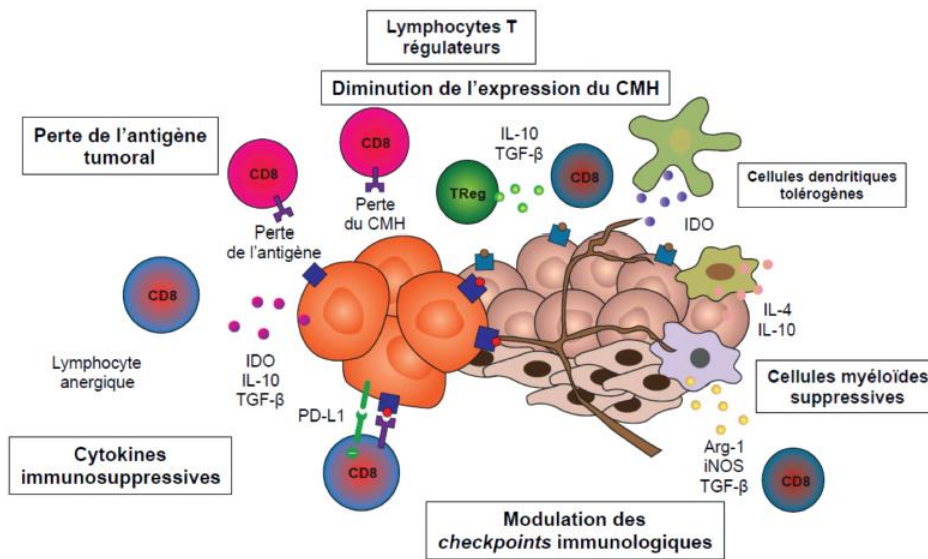
- **Les cellules souches mésenchymateuses** : elles peuvent être recrutées à partir de la moelle osseuse et donner naissance aux fibroblastes, aux péricytes, aux adipocytes et aux cellules musculaires lisses dans le microenvironnement.

#### 4. L'échappement tumoral au système immunitaire

L'échappement au système immunitaire représente une propriété du cancer désormais reconnue, comme le montre sa présence dans les nouveaux « *Hallmarks* » du cancer de Hanahan et Weinberg. Comme vu dans la théorie des 3E, la phase d'échappement est marquée par l'**émergence des variants** de cellules tumorales sélectionnés lors de la phase d'équilibre. Cet échappement au système immunitaire se produit le plus souvent lorsque des changements génétiques et épigénétiques dans la cellule tumorale lui confèrent une **résistance à la détection** et/ou à l'**élimination immunitaire**, permettant aux tumeurs de se développer et de devenir cliniquement détectables. Différentes stratégies d'échappement ont été identifiées (Figure 13) (45) (46) :

- Une première stratégie est la **réduction de l'immunogénicité tumorale**. Ceci peut se faire par la diminution de l'expression des molécules du CMH à la surface des cellules tumorales, mais également par la perte d'expression des antigènes tumoraux à la surface des cellules cancéreuses.
- Une deuxième stratégie est la **résistance à la lyse**, qui peut se faire via l'activation de voies anti-apoptotiques.
- Une autre stratégie est la **création d'un microenvironnement immunosuppresseur**, via la production de cytokines immunosuppressives (ex. TGF bêta, IL-10, IDO), et le recrutement de cellules suppressives, telles que les lymphocytes T régulateurs, les cellules myéloïdes suppressives, ou encore les macrophages de type M2.
- Enfin une autre stratégie est l'**épuiement de la réponse cytotoxique** des lymphocytes T, via la **modulation des points de contrôle (checkpoints) immunologiques**, sujet qui sera abordé dans le chapitre suivant.

Figure 13 : Principaux mécanismes d'échappement tumoral



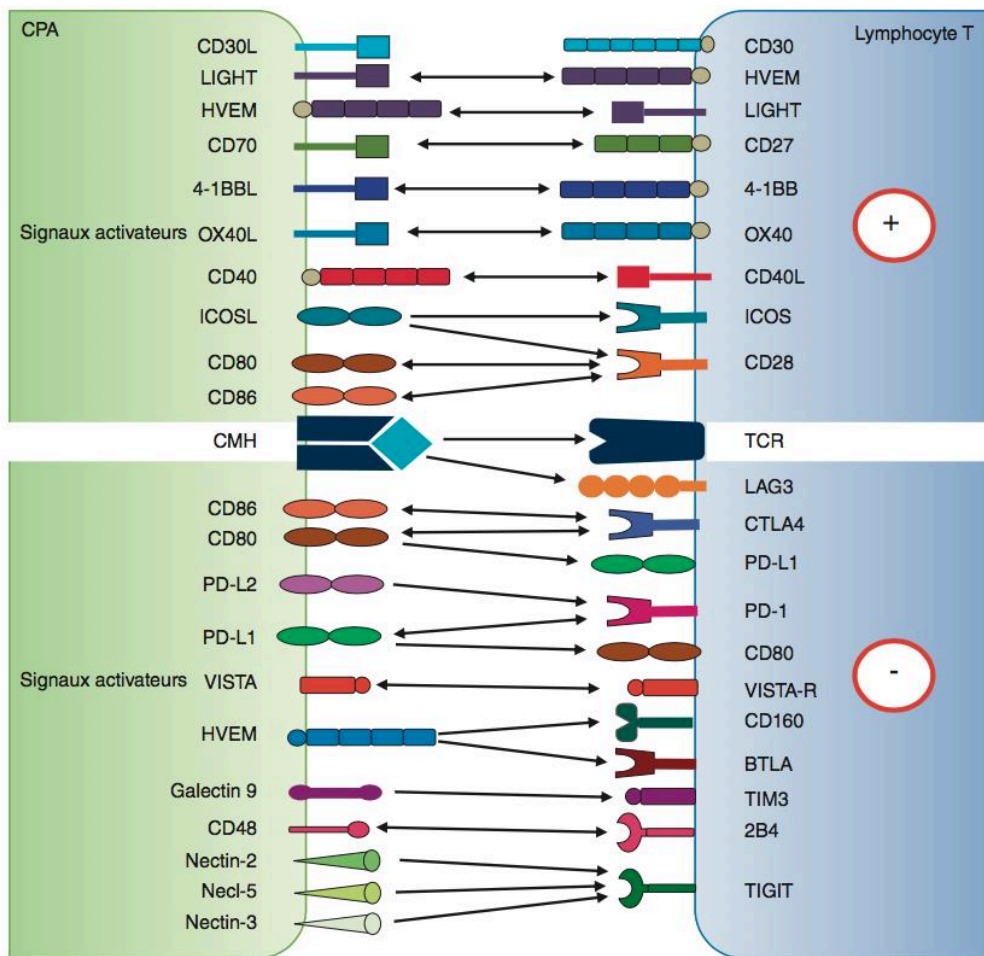
## 5. Les points de contrôle immunitaires

Comme nous l'avons vu précédemment, l'activation du lymphocyte T, chef de proue de la réponse immunitaire anti-tumorale, nécessite un double signal, constitué d'une part, de l'interaction entre le TCR du lymphocyte et le complexe CMH-peptide de la cellule présentatrice d'antigène, et d'autre part, d'une co-stimulation induite par l'interaction entre le CD80/CD86 exprimé à la surface des CPA et le CD28 du lymphocyte. En réalité, le déclenchement de l'activation lymphocytaire fait intervenir **d'autres interactions récepteur-ligands** qui vont pouvoir favoriser l'activation ou la freiner. Finement régulée, elle résulte d'une **balance entre des signaux « activateurs » et des signaux « inhibiteurs »** (47).

De nombreux récepteurs et ligands sont aujourd'hui connus (Figure 14). La liaison des ligands sur les récepteurs activateurs potentialise l'activation du lymphocyte. A l'inverse, l'interaction entre les récepteurs inhibiteurs et leur ligand bloque l'activation lymphocytaire. Dans des conditions physiologiques, ces derniers permettent :

- le maintien de la **tolérance immunitaire** (prévention de l'auto-immunité)
- la **protection des tissus** lors de la réponse immunitaire à un agent pathogène.

Figure 14 : Récepteurs activateurs et inhibiteurs des lymphocytes T



Parmi les récepteurs activateurs, on retrouve parmi les plus étudiés le CD40L, l'OX40 ou encore le 4-1BB (CD137), capables de se lier respectivement au CD40, à l'OX40L et au 4-1BBL présents à la surface des CPA (48).

Parmi les récepteurs « inhibiteurs » des lymphocytes T, également appelé « points de contrôle » ou « checkpoints » immunitaires, deux molécules ont fait l'objet de recherches toutes particulière : le CTLA-4 et le PD-1, qui constituent les premières cibles thérapeutiques à avoir été développées (cf infra).

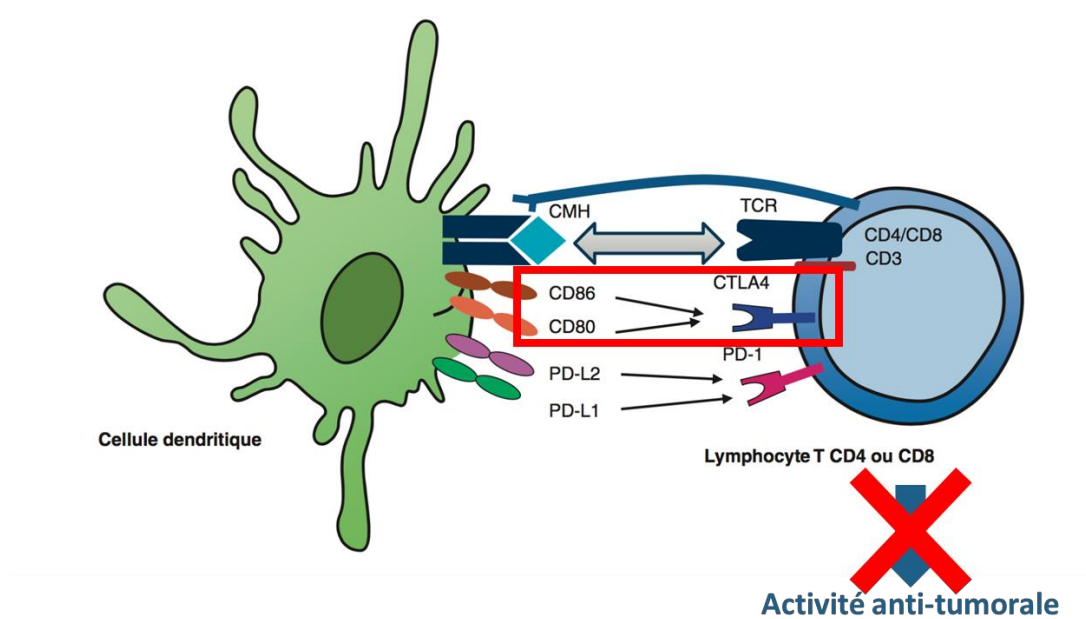
Identifié pour la première fois par Goldstein (49) en 1987, **CTLA-4** (ou CD152), pour *Cytotoxic T Lymphocyte Associated Antigen 4* est un récepteur « inhibiteur » exprimé exclusivement par les lymphocytes T, dont il régule essentiellement l'amplitude de l'activation. En effet, il neutralise/contre-balance l'activité du récepteur co-stimulateur CD28, dont il partage les mêmes ligands, à savoir le CD80 (ou B7.1) et le CD86 (ou B7.2) (Figure 15), et pour lesquels il possède une affinité beaucoup plus importante. Ainsi, son expression à la surface des

lymphocytes T freine leur activation, en entrant en compétition avec CD28, délivrant ainsi un signal inhibiteur au lymphocyte (47).

Bien que le CTLA-4 soit exprimé par les LT effecteurs, activés, il est exprimé constitutivement par les LT régulateurs. Son rôle physiologique majeur passe par des effets sur deux sous-groupes de LT CD4 :

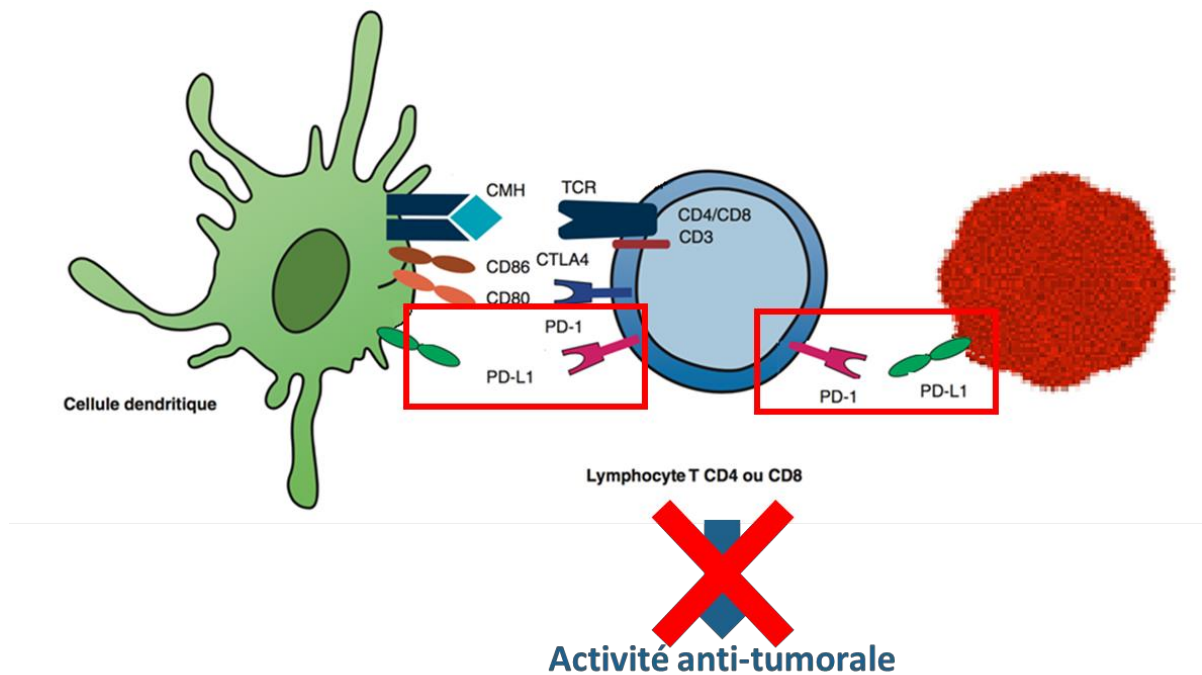
- modulation négative de l'activité des LT auxiliaires
- augmentation de l'activité immunosuppressive des LT régulateurs.

Figure 15 : Activation et inhibition lymphocytaire par CTLA-4



**PD1**, pour *Programmed Cell Death Protein-1*, est également un récepteur « inhibiteur ». Contrairement au CTLA-4, son rôle principal est de limiter l'activité des LT CD8 dans les tissus périphériques, notamment lors d'une réponse inflammatoire à une infection, mais également de limiter l'auto-immunité. Il est également largement exprimé, sur les LT régulateurs activés, dont il permettrait d'accroître la prolifération, en présence de son ligand, qui peut être PDL1 (ou B7-H1 ou CD274) ou PDL2 (B7-DC ou CD273). PD1 régule de façon prédominante l'activité des LT effecteurs (contrairement à CTLA4). La liaison PD-1-PD-L1 inhibe la réponse lymphocytaire T (Figure 16). Il est plus largement exprimé que CTLA4 (47). A la différence de ce dernier, il est exprimé par les cellules lymphoïdes et myéloïdes (50).

Figure 16 : Inhibition lymphocytaire par PD1/PD-L1



## IV. Le développement du concept d'immunothérapie des cancers

### 1. Brève histoire de l'immunothérapie des cancers

Les premiers vrais travaux sur l'immunothérapie dans le traitement des cancers remontent à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, lorsque William B. Coley, désormais connu comme le père de l'immunothérapie, tente d'exploiter le système immunitaire contre le cancer. Ayant remarqué certaines rémissions spontanées de cancer chez des patients ayant développé l'érysipèle, une maladie infectieuse de la peau, il commence à injecter des mélanges de *Streptococcus pyogenes* vivants inactivés et de *Serratia marcescens* dans les tumeurs des patients (18). Malgré les réponses obtenues dans plusieurs types de cancers (sarcome, lymphome, carcinome testiculaire), l'absence d'un mécanisme d'action connu de ces toxines et les risques d'infection délibérée des patients conduisent les oncologues à adopter la chirurgie et la radiothérapie comme traitements standards au début du 20<sup>ème</sup> siècle.



Ce n'est qu'en 1976 que la stratégie d'utiliser des bactéries atténuées pour traiter les tumeurs malignes refait surface, au travers d'un essai évaluant le **vaccin anti-tuberculeux BCG** (bacille de Calmette-Guérin) comme moyen de prévention des récurrences dans les tumeurs de vessie non infiltrant le muscle (51), vaccin toujours utilisé aujourd'hui dans ce contexte. La même année, l'**interleukine 2** (IL2), facteur de croissance des cellules T, est identifiée, permettant aux chercheurs de cultiver *in vitro* des lymphocytes T pour la première fois (52). A de fortes doses, elle présente une certaine efficacité lorsqu'elle est administrée chez des patients métastatiques, ce qui lui vaudra dans les années 90 ses autorisations de mise sur le marché dans le cancer du rein et dans le mélanome.

A la même époque, c'est en hématologie qu'une autre immunothérapie démontre une réelle efficacité : la **greffe de moelle allogénique** (puis la greffe de cellules souches hématopoïétiques, CSH, issues du sang périphérique ou de cordon). C'est en effet dès 1957 qu'elle est réalisée chez des patients atteints de leucémie, chez qui, après une radiothérapie et une chimiothérapie ayant détruit les CSH, on injecte de la moelle osseuse de donneur sain, qui permet de restaurer l'immunité et d'induire une réaction immunitaire dirigée contre les cellules tumorales (53). Sous le nom d'effet GVL (graft versus leukemia) ou greffon contre leucémie, cette réaction est un objectif majeur des allogreffes. La reconnaissance du rôle anti-tumoral des lymphocytes T dans cette réaction amènera ensuite les chercheurs vers la piste des lymphocytes T infiltrant la tumeur (TILs), dans le mélanome, qui sont prélevés puis amplifiés *ex vivo* (mis en culture avec de facteurs de croissance des LT) pour être réinjectés aux patients (54).

Parallèlement, la recherche progresse et les premiers anticorps monoclonaux sont produits en laboratoire en utilisant des hybridomes de lymphocytes T et de cellules de myélome. C'est ainsi qu'en 1997, le rituximab, premier **anticorps monoclonal** chimérique et ciblant le CD20, est autorisé par la FDA (*Food and Drug Administration*), dans le lymphome non hodgkinien (55)(56).

Dans les années 2000, un autre type d'immunothérapie apparaît, avec le Sipuleucel-T, premier **vaccin thérapeutique** à obtenir une autorisation de mise sur le marché dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, en 2010 aux Etats-Unis et 3 ans plus tard en Europe. Ce dernier repose sur l'utilisation des cellules dendritiques autologues, activées pour stimuler les lymphocytes T afin de les orienter vers les cellules malignes. Malheureusement, la complexité de sa production et son coût élevé limite fortement son utilisation.

Enfin, c'est au cours de l'actuelle décennie que deux nouvelles stratégies d'immunothérapie novatrices vont susciter l'intérêt de toute la communauté oncologique internationale, donnant réellement à l'immunothérapie son statut de 5<sup>ème</sup> pilier dans la prise en charge du cancer (après la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et les thérapies ciblées). La première est basée sur une meilleure connaissance de la biologie de l'immunité et sur l'identification des molécules de surface présentes sur les lymphocytes et capables de bloquer leur activation, appelées points de contrôle (« checkpoints ») immunitaires. L'objectif thérapeutique sous-jacent étant de stimuler la réaction immunitaire, en « déverrouillant » ce blocage immunitaire. Le premier anticorps monoclonal dirigé contre le « checkpoint » CTLA-4, l'**ipilimumab**, obtient son enregistrement en 2010 aux Etats-Unis et un an plus tard en Europe. Il permet alors d'induire des survies de plusieurs années chez des patients atteints de mélanomes métastatiques, dont l'espérance de vie était auparavant de quelques mois. Suivront rapidement d'autres **inhibiteurs de « checkpoints » immunitaires**, comme le **pembrolizumab** et le **nivolumab** (anti-PD1), rapidement dans le mélanome et le poumon, et dont l'utilisation se développe aujourd'hui de façon exponentielle dans de nombreux types de tumeurs, principalement solides mais également dans certaines hémopathies malignes. La deuxième stratégie, appelé cellules **CAR-T** (*chimeric antigen receptor T*), consiste à récupérer les lymphocytes T du sang d'un patient et à y greffer un récepteur reconnaissant un antigène tumoral, avant de les réinjecter au patient. L'objectif étant de se substituer à la réaction immunitaire déficiente. Cette stratégie connaît également des résultats impressionnants, en premier lieu dans le traitement des leucémies. La première thérapie « CAR-T » (Kymriah®) a ainsi été approuvée en premier par la FDA en août 2017, d'abord dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) en récurrence ou réfractaire chez les enfants et jeunes adultes, pour lesquels elle permet des rémissions prolongées. Le second médicament (Yescarta®) a été autorisé quelques mois plus tard (novembre 2017), dans le traitement du lymphome B diffus à grandes cellules (LDGCB).

## 2. Les différents types d'immunothérapie

Les différentes stratégies d'immunothérapies du cancer sont habituellement classées en deux grands groupes : l'immunothérapie passive et l'immunothérapie active, selon leur capacité à (ré)-activer le système immunitaire contre les cellules tumorales (57).

**L'immunothérapie passive** regroupe ainsi les traitements agissant directement sur la tumeur, pouvant utiliser des mécanismes immunitaires, mais ne requérant pas d'immunité du

patient pour initier la réponse anti-tumorale. Ces traitements possèdent donc une activité antinéoplasique intrinsèque. Leur délai d'action est ainsi souvent relativement court.

**L'immunothérapie active** quant à elle, regroupe les traitements agissant directement sur le système immunitaire, et nécessite donc une immunité existante, qu'ils vont moduler, renforcer. Ces traitements ne possèdent pas d'activité anti-tumorale propre, mais vont s'appuyer sur le système immunitaire du patient et le mobiliser pour l'aider à combattre le cancer. La réponse à ces traitements est souvent plus lente à se mettre en place.

Les stratégies d'immunothérapie peuvent également être classées selon leur spécificité vis à vis d'un antigène donné. On distingue ainsi les **immunothérapies non spécifiques** des **immunothérapies spécifiques** (Figure 17).

**Figure 17 : Classification des immunothérapies**

<b>Active</b>		
<b>Non-spécifique</b>	Bacille Calmette-Guérin Cytokines Virus oncolytiques	Vaccins thérapeutiques Vaccins contre les virus onco-géniques CAR-T cells
	TILs (lymphocytes infiltrant la tumeur) Cellules tueuses activées par lymphokine	Anticorps antitumoraux Cellules T amplifiées <i>ex vivo</i> Inhibiteurs de point de contrôle
<b>Passive</b>		<b>Spécifique</b>

Plusieurs types d'immunothérapie ont été développés au cours du siècle dernier, avec plus ou moins de succès. Dans ce chapitre seront rappelés les grands principes des immunothérapies ayant été utilisées chez l'Homme, jusqu'à l'avènement dans les années 2010 des inhibiteurs de point de contrôle et des cellules CAR-T, qui seront spécifiquement développés dans le chapitre V.

**a. Les premiers succès : les cytokines et le BCG**

Les premières approches ayant démontré des résultats positifs reposent sur des immunothérapies actives non spécifiques, au travers du développement des **cytokines** (d'abord via l'interféron alpha à partir de sa découverte à la fin des années 1950, puis avec l'interleukine 2 identifiée dans les années 1970 et développer dans les années 1980), et surtout par l'avènement du **Bacille Calmette-Guérin** (BCG) dès la fin des années 1970.

## ❖ Les cytokines : immunothérapie active non spécifique

Les cytokines constituent une des premières approches d'immunothérapie des cancers. En effet, on leur a découvert des propriétés directes de régulation de la réponse lymphocytaire antitumorale (stimulation ou au contraire frein). Produites naturellement par de nombreux types cellulaires (lymphocytes, monocytes ou encore macrophages), ces petites protéines solubles sont spécialisées dans la signalisation cellulaire et la communication entre cellules. Leurs propriétés immuno-modulatrices sont variées, elles régulent notamment la différenciation, la migration, l'activation et la suppression des leucocytes.

Deux cytokines principales ont été développées au cours du dernier siècle dans le traitement des cancers, avec des résultats variables selon les localisations, parfois encourageants en termes d'efficacité, souvent délétère en termes de tolérance :

- Les **interférons** : cytokines aux activités variées, qu'elles soient immuno-modulatrices, virostatiques, et/ou encore antiprolifératives. L'interféron alpha est une cytokine de type 2 découverte il y a 45 ans ayant des propriétés immunostimulantes, au travers de deux principaux mécanismes :
  - L'augmentation de l'activation et de la maturation des cellules dendritiques, augmentant la présentation antigénique aux lymphocytes,
  - L'orientation vers une réponse immunitaire par les lymphocytes auxiliaires Th1, favorisant l'immunité cellulaire par les lymphocytes T cytotoxiques mais également augmentant les activités cytotoxiques des cellules NK.

L'interféron a été utilisé en hématologie dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique, du myélome, le lymphome folliculaire, mais également dans le traitement du mélanome métastatique. Il continue d'être utilisé dans le cancer du rein métastatique, bien qu'aujourd'hui supplanté par les inhibiteurs de tyrosine kinase anti-angiogéniques.

- Les **interleukines** : cytokines majoritairement secrétées par les lymphocytes T helper CD4+. L'interleukine 2, la plus étudiée, est une interleukine impliquée dans :
  - l'activation et la prolifération des lymphocytes T cytotoxiques,
  - l'augmentation de l'activité antitumorale des cellules NK,
  - la croissance et de la prolifération des lymphocytes T régulateurs.

L'interleukine 2 a également constitué un traitement de référence dans le cancer du rein métastatique et a également eu une place importante dans le traitement du mélanome métastatique.

## ❖ Le BCG : immunothérapie active non spécifique

Le bacille de Calmette-Guérin (BCG) est un vaccin anti-tuberculeux développé au début des années 1900 et correspondant à une souche atténuée du bacille de la tuberculose bovine *Mycobacterium bovis* (58). Largement utilisé au 20<sup>ème</sup> siècle en vue d'éradiquer la tuberculose, ses vertus anti-tumorales sont découvertes dès les années 1930 (59), alors qu'est rapportée une incidence plus faible des cancers de la vessie chez les patients atteints de tuberculose. Son utilisation en instillation intra-vésicale dans le traitement des tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) de haut risque ne se développe réellement que quelques décennies plus tard, après la publication du premier essai clinique mené en 1976 (60).

Son mécanisme d'action, encore imparfaitement connu, repose sur la création d'une inflammation locale dans la vessie. Une fois internalisé par les cellules urothéliales, le BCG induit la production de plusieurs cytokines (dont les interleukines 6 et 8 et le TNF alpha) qui vont favoriser le recrutement et l'activation de cellules immunitaires cytotoxiques, créant ainsi une réaction immunitaire dirigée contre les cellules tumorales (61).

### b. L'essor des anticorps monoclonaux anti-tumoraux

Les années 1990 voient les prémices des anticorps monoclonaux anti-tumoraux, permis d'une part par les progrès réalisés en termes d'ingénierie, permettant la production de médicaments biologiques (anticorps monoclonaux notamment) et des petites molécules (inhibiteurs de tyrosine kinase), et d'autre part par les améliorations de la compréhension des mécanismes de la cancérogenèse et de la biologie tumorale.

Les **anticorps monoclonaux anti-tumoraux** représentent aujourd'hui la forme d'immunothérapie du cancer la plus utilisée. Il s'agit d'**immunothérapie passive spécifique**, c'est à dire d'un apport « passif » d'immunité, dirigé contre un antigène donné.

Produits naturellement par les plasmocytes lors de la réponse immunitaire humorale, les anticorps, ou immunoglobulines, sont des protéines ayant la capacité de se lier à un antigène spécifique. L'effet anti-tumoral des anticorps peut provenir de différents modes d'action, complexes et variés (62) (63) :

- **Cytotoxicité directe** : ils peuvent agir en ciblant et en inhibant la signalisation de la survie cellulaire ou en induisant l'apoptose,
- **Cytotoxicité médiée par l'immunité**

- CDC : ils peuvent induire la lyse cellulaire complément-dépendante (*complement-dependent-cytotoxicity*), en activant le système immunitaire du complément,
- ADCC : ils peuvent également entraîner la mort cellulaire via des cellules immunitaires (cellules NK ou encore macrophages) suite à la reconnaissance préalable par les anticorps, on parle alors de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant des anticorps (*antibody-dependent-cellular cytotoxicity*).
- **Effet anti-angogénique** : ils peuvent dans ce cas agir contre la création de nouveaux vaisseaux, qui alimentent la croissance tumorale.

Parmi les principaux anticorps monoclonaux ayant révolutionné la prise en charge des cancers, on retrouve :

- Le **rituximab** : anticorps chimérique ciblant spécifiquement l'antigène CD20 présent à la surface des LB et exprimé dans la grande majorité des lymphomes non-hodgkiniens (64).
- Le **trastuzumab** : premier anticorps monoclonal humanisé ciblant le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) (*human epidermal growth factor receptor*) et premier anticorps utilisé dans le traitement de certains cancers du sein (65).
- Le **bévacizumab** : anticorps monoclonal humanisé inhibant le facteur de croissance endothélial vasculaire (anti-VEGF), essentiel à l'angiogenèse et à la vasculogenèse (63).
- Le **cétuximab** : anticorps monoclonal chimérique ciblant le récepteur 1 du facteur de croissance épidermique (EGFR ou HER1 ou ErBB1), exprimé par les tissus épithéliaux et dont les voies de signalisation jouent un rôle dans le contrôle de la survie cellulaire, dans l'angiogenèse mais également dans la migration et la différenciation cellulaire (63).

A côté de ces anticorps dits « nus », des anticorps d'un nouveau type ont été créés :

- Les **anticorps conjugués** : anticorps combiné à un agent cytotoxique par une liaison covalente réalisée au travers d'un agent de liaison. Ces derniers sont conçus pour délivrer de manière très précise cet agent aux cellules tumorales présentant l'antigène ciblé par l'anticorps, effectuant un relargage sélectif de la toxine :
  - Le **brentuximab vedotin** : anticorps anti-CD30 combiné à un agent antimicrotubulaire (66).

- Le **trastuzumab emtansine** : anticorps correspondant au trastuzumab (anti-HER2) associé à un autre inhibiteur de microtubules, le DM1 (67).
- Les **anticorps bispécifiques** (BiTES) : anticorps capables de se lier à deux cibles antigéniques distinctes. Une utilité de ce concept est de faire se rapprocher une cellule immunitaire effectrice tel un lymphocyte T d'une cellule tumorale, favorisant leur interaction et potentialisant ainsi la cytotoxicité anti-tumorale.
  - Le **blinatumomab** : anticorps pouvant se lier sélectivement au récepteur CD3 des lymphocytes T et au récepteur CD19 exprimé par les lymphocytes B sains et malins (68).

### c. Les vaccins thérapeutiques, des résultats mitigés

Les vaccins thérapeutiques constituent une **immunothérapie active spécifique**. Contrairement aux vaccins prophylactiques, tels que le vaccin anti-HPV (papillomavirus) indiqué dans la prévention du cancer du col de l'utérus, les vaccins anti-tumoraux ont pour but de traiter des patients atteints d'un cancer (visée curative).

Ils reposent sur le principe de stimulation d'une réponse immunitaire cellulaire, dont l'acteur majeur est le lymphocyte T CD8 cytotoxique, grâce à l'induction de ce dernier par la mise en contact avec un antigène tumoral spécifique. Une fois le vaccin administré, il est internalisé par des CPA, qui vont présenter l'antigène tumoral aux lymphocytes. Activés et amplifiés, ils migrent alors vers la tumeur afin de cibler et détruire spécifiquement les cellules tumorales exprimant l'antigène (69).

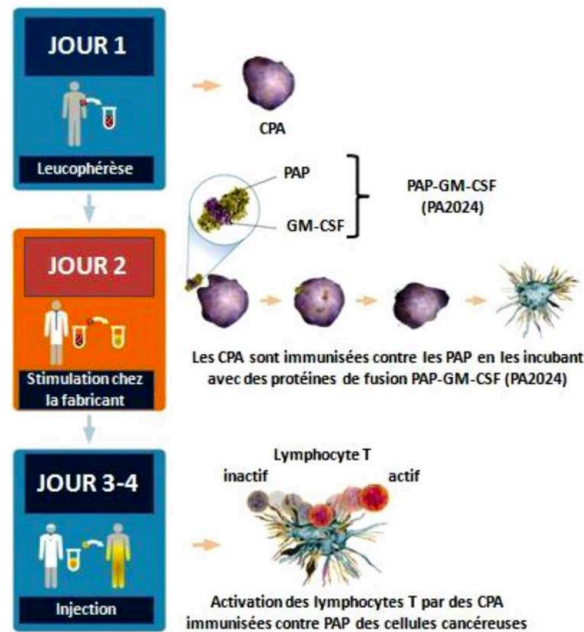
On distingue aujourd'hui différents types de vaccins thérapeutiques, selon la forme dont ils délivrent l'antigène :

- les **vaccins peptidiques**, qui délivrent un peptide ou une protéine,
- les **vaccins cellulaires**, qui peuvent être constitués de cellules tumorales, de lysat de cellules tumorales ou encore de cellules dendritiques autologues,
- les **vaccins génétiques**, composés d'ADN, d'ARN ou d'un virus.

A ce jour, un seul vaccin thérapeutique a été autorisé (**Sipuleucel** ou Provenge®), d'abord aux Etats-Unis en 2010, puis en 2013 en Europe (non disponible actuellement). Il s'agit d'un vaccin cellulaire autologue, indiqué dans le cancer de la prostate métastatique non viscéral, résistant à la castration (CPRC), asymptomatique ou peu symptomatique. Il est basé sur l'utilisation de cellules dendritiques autologues, prélevées puis cultivées en présence d'une

protéine de fusion constituée de phosphatase acide prostatique (PAP, un antigène exprimé par les cellules tumorales prostatiques). Une fois « éduquées », elles sont réinjectées au patient avec pour objectif d'induire une réponse immunitaire dirigée spécifiquement contre les cellules présentant cet antigène (Figure 18) (70).

Figure 18 : Principe de traitement d'un vaccin thérapeutique



L'étude pivot **IMPACT** (56), essai de phase III, randomisé, contrôlé contre placebo, en double aveugle a ainsi évalué ce vaccin, chez 512 patients atteints de CRPC métastatique. La survie globale médiane a été augmentée significativement, de plus de 4 mois, passant de 21,7 mois dans le bras placebo à 25,8 mois dans le bras de traitement.

Un des principaux freins à ce type de vaccin est l'hétérogénéité de la tumeur qui présente de nombreux antigènes, alors que les vaccins sont mono-antigéniques. De plus, la plupart des études existantes concernaient des indications de tumeurs métastatiques, dont on sait qu'elles sont corrélées à des mécanismes de résistance et à des phénomènes d'immunosuppression plus importants. Actuellement, de nouvelles voies de recherche sont explorées dans le but d'optimiser les vaccins thérapeutiques, avec par exemple l'utilisation de néo-antigènes.



### 3. Définition de l'immuno-oncologie

Le développement du concept d'immunothérapie des cancers s'est progressivement tissé au fil du siècle dernier, pour connaître son apogée dans les années 2010, avec l'essor des inhibiteurs de checkpoint et des CAR T-cells, démontrant des résultats jusqu'alors jamais atteints avec ce qu'on peut considérer comme les « vieilles » immunothérapies utilisées jusqu'à présent.

Ainsi s'est développé le concept d'**immuno-oncologie**, associant les domaines de l'immunologie et de l'oncologie et défini par A. Eggermont en 2012 (71):

*« L'immuno-oncologie implique le développement de thérapies qui peuvent exploiter ou potentialiser le potentiel intrinsèque de l'organisme pour générer une réponse immunitaire efficace contre le cancer ».*

L'avènement de l'immuno-oncologie passe aujourd'hui plus particulièrement par deux axes thérapeutiques, qui font spécifiquement l'objet de ce manuscrit et qui sont :

- les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire
- le transfert adoptif de cellules T, et plus particulièrement les CAR-T cells.

## V. Les traitements d'immuno-oncologie : place et intérêt

### 1. Les inhibiteurs de points de contrôle (« checkpoints ») immunitaires dans le mélanome

Le mélanome, tumeur hautement immunogène, est le cancer qui a ouvert la voie des inhibiteurs de « checkpoint » immunitaires. Comme vu précédemment, il existe des récepteurs « inhibiteurs » des points de contrôle immunitaire, ayant pour mission de contre-balancer l'activation lymphocytaire. C'est ainsi qu'est né le rationnel de bloquer ses récepteurs « inhibiteurs », dans le but de « libérer » la réponse immunitaire anti-tumorale, c'est à dire en levant les freins de cette dernière.

### a. Les anti-CTLA-4

Le **CTLA-4** fut la première cible envisagée, bien qu'initialement cette stratégie de bloquer ce récepteur fût débattue, du fait de l'absence de spécificité tumorale de l'expression de ses ligands. De plus, les premières expériences menées chez les souris CTLA-knockout, c'est à dire n'exprimant pas ce récepteur à la surface des lymphocytes T, ont abouti à des réactions auto-immunes létales, démontrant l'importance du CTLA-4 dans la régulation de l'immunité, et prédisant des toxicités auto-immunes potentiellement nombreuses et graves en cas de blocage de CTLA-4 chez l'homme.

Néanmoins et malgré ces premiers résultats, l'immunologiste James Allison a démontré chez la souris l'existence d'une fenêtre thérapeutique, atteinte avec un blocage partiel de CTLA4 par des anticorps (72) et se traduisant par des réponses anti-tumorales significatives, et ce sans toxicités immunes manifestes. Ces résultats étaient observés sur des tumeurs immunogènes avec des anticorps anti-CTLA4 utilisés seuls, mais non observés dans les tumeurs non immunogènes. Chez ces dernières, des réponses étaient observés uniquement en cas d'association de l'anti-CTLA-4 avec un vaccin cellulaire transduit avec un gène de facteur de croissance des granulocytes et macrophages (GM-CSF).

Ces données précliniques ont ainsi suggéré qu'en cas d'existence d'une réponse immune anti-tumorale endogène, le blocage de CTLA-4 pourrait améliorer cette réponse, afin d'induire une régression de la tumeur. Au contraire, en cas de réponse endogène inexistante ou faible (tumeur faiblement immunogène), la combinaison avec un vaccin pourrait permettre, a minima de ralentir la croissance tumorale.

C'est sur la base de ces résultats encourageants que deux anticorps anti-CTLA-4, l'**ipilimumab** et le **tremelimumab**, ont vu leur développement clinique débuté en l'an 2000. Initialement testés en monothérapie dans des stades avancés de cancer ne répondant pas aux traitements conventionnels (73), ces deux anticorps ont permis l'obtention de réponses objectives chez environ 10 % des patients atteints de mélanome, au prix de toxicités immunes variées chez 25 à 30 % de ces patients (74) (75).

Lors de son essai de phase III mené chez des patients atteints de mélanome avancé, le tremelimumab, administré tous les 3 mois, n'a pas démontré de bénéfice en terme de survie, comparé au standard de traitement, la dacarbazine (76).

L'**ipilimumab** (laboratoire BMS) a quant à lui fait beaucoup mieux lors de sa **phase III**, puisqu'il fut le premier à améliorer la survie des patients atteints de mélanome métastatique, probablement en partie du fait d'une meilleure évaluation des doses et schémas

d'administration et d'une meilleure gestion des toxicités immunes. Dans cette étude pivot randomisée en double aveugle, l'ipilimumab a été évalué avec ou sans vaccin peptidique gp100 chez 676 patients atteints de mélanome de stade III non résecable ou de stade IV, préalablement traités par une chimiothérapie ou par interleukine 2 (77). L'ipilimumab était administré toutes les 3 semaines, durant 4 cycles. La survie globale médiane était de 10,0 mois chez les patients ayant reçu l'ipilimumab + vaccin (10,1 mois dans le groupe ipilimumab seul, sans différence statistiquement significative), *versus* 6,4 mois chez les patients recevant le vaccin seul, soit un gain d'environ 3,6 mois. Au-delà de cette médiane de survie globale améliorée (les mélanomes métastatiques présentaient une médiane de survie d'environ 7 mois), un résultat impressionnant était la survie à long terme, passant de 5 % à 2 ans à 18 %. Ces résultats d'efficacité ont soutenu le concept que les immunothérapies seraient capables de rééduquer le système immunitaire à contrôler la progression tumorale même après la fin du traitement.

En termes de tolérance, l'ipilimumab n'était pas dénué d'effets secondaires, puisque les événements indésirables sévères (grade 3 ou plus) étaient plus fréquents (26 %) avec l'ipilimumab comparé au groupe gp100 (12 %), avec notamment des effets résultants d'une activité immunitaire excessive, incluant : des diarrhées et colites sévères (5 %), des hépatotoxicités graves d'origine immunologique (< 1 %), des effets indésirables cutanés pouvant être d'origine immunologique (< 1 %), ou encore des troubles neurologiques graves (< 1%). De plus, le traitement par ipilimumab était associé à une dégradation plus importante de la qualité de vie.

Une caractéristique particulière des réponses tumorales induites et qui distingue cette immunothérapie des chimiothérapies conventionnelles est leur **cinétique**. En effet, alors que les réponses apparaissent habituellement dans les semaines suivant l'administration d'une chimiothérapie, les réponses à cet inhibiteur de « checkpoint » sont **plus lentes** (jusqu'à plusieurs mois). Dans certain cas, les lésions métastatiques voient leur taille augmenter en imagerie avant de régresser, ceci pouvant être expliqué par une augmentation de l'infiltration tumorale de cellules immunitaires.

C'est sur la base de ces résultats que l'ipilimumab (**Yervoy®**), produit par la firme BMS, fut le premier inhibiteur de « checkpoint » à recevoir une autorisation de mise sur le marché, d'abord aux Etats-Unis en 2010, puis en Europe en juillet 2011, pour le traitement du mélanome avancé non résecable ou métastatique, chez les patients ayant déjà reçu un traitement (2<sup>ème</sup> ligne ou plus). Il reste actuellement le seul inhibiteur anti-CTLA-4 à être approuvé dans l'UE.

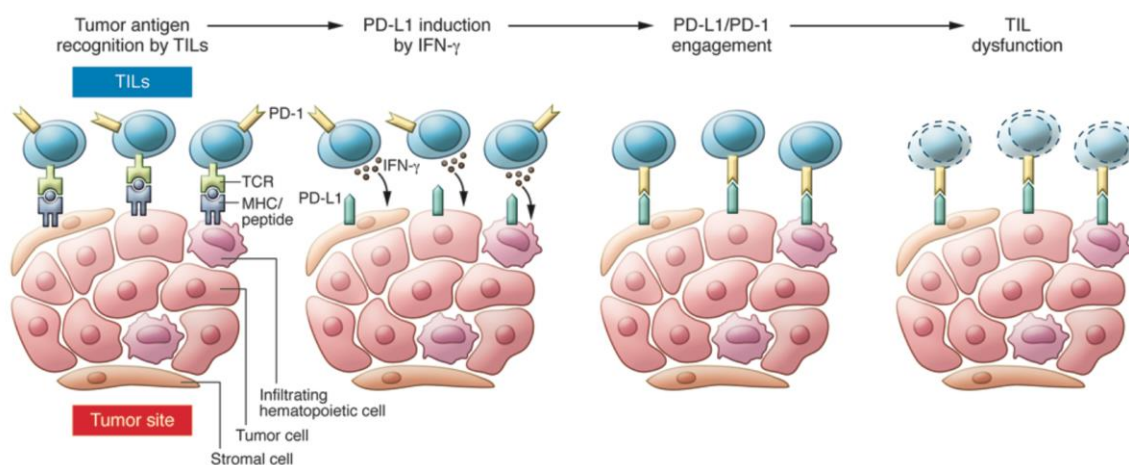
En 2013, Yervoy® a reçu une extension d'indication en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement du mélanome, puis deux autres en 2018, en association avec le nivolumab, et dans le traitement des patients pédiatriques atteints de mélanome.

## b. Les anti-PD1

Suite à la découverte du récepteur PD1 en 1992 sur un hybridome de cellule T murin et de progéniteur hématopoïétique subissant l'apoptose (78), il fut démontré que son inactivation génique chez la souris entraînait des maladies auto-immunes, laissant supposer que PD1 jouait un rôle dans la régulation négative de la réponse immunitaire. De la même manière, on démontra que l'absence de PDL1, premier ligand identifié au début des années 2000 (79), était également associée au développement de maladies auto-immunes dans des modèles murins (80). Ainsi, ces premiers résultats observés suite à la découverte de cette voie PD1/PD-L1, tout comme pour CTLA-4, ne justifiaient pas immédiatement la recherche de thérapies anticancéreuses destinées à bloquer cette interaction.

Lors de ces recherches, il fut démontré que l'expression de PDL1 dépendait fortement des situations. Dans des conditions physiologiques, les cellules des tissus sains n'expriment que rarement la protéine. A l'opposé, les cellules tumorales de nombreux cancers expriment PD-L1, sous l'influence de l'interféron gamma (81). Or, il était largement reconnu que l'IFN gamma avait un pouvoir promoteur de réponse lymphocytaire et non un rôle inhibiteur. Ce rôle paradoxal de l'interféron, « down-régulant » la réponse immunitaire via l'induction de PD-L1, fut l'un des fondements du concept de « résistance adaptative » des tumeurs au système immunitaire (Figure 19).

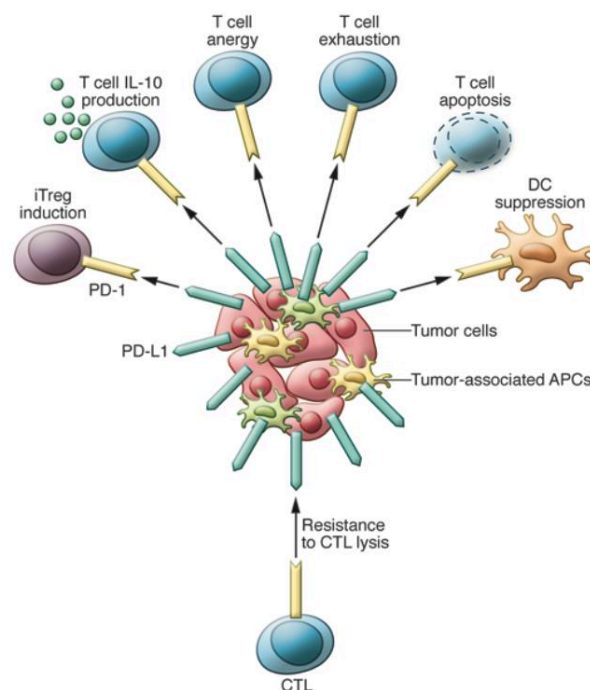
Figure 19 : Modèle de la résistance adaptative



Après activation, les LT effecteurs parviennent au site tumoral pour devenir des **TIL** (lymphocytes infiltrant la tumeur). Suite à la reconnaissance des antigènes tumoraux, les TIL produisent de l'interféron gamma, qui entraîne l'expression de PD-L1 dans le microenvironnement par les cellules tumorales mais également immunitaires (incluant les cellules dendritiques, les macrophages les neutrophiles, les lymphocytes B). Suite à sa liaison avec le PD1 des lymphocytes, le PD-L1 délivre un signal inhibiteur aux cellules T et un signal anti-apoptotique aux cellules tumorales, responsable du dysfonctionnement des lymphocytes T et de la survie des cellules tumorales (82).

Parallèlement, les effets immunosuppresseurs induits par l'interaction PD1/PD-L1 furent explorés et aboutirent à la reconnaissance de multiples mécanismes impliqués dans l'immunosuppression présente dans le microenvironnement tumoral, comme l'épuisement (« exhaustion ») des LT, correspondant à une perte de fonction provoquée par la surexpression de molécules de co-stimulation inhibitrices comme PD1, mais également CTLA-4 ou TIM-3 (Figure 20).

**Figure 20 : Mécanismes d'immunosuppression induits par l'interaction PD1/PD-L1**



Des premières expériences menées chez la souris démontrèrent que le blocage de la voie PD1/PDL1 par un anticorps monoclonal permettait de diminuer la croissance tumorale chez les souris (80). Plusieurs anticorps monoclonaux ont démontré une activité anti-tumorale et un profil de tolérance favorable, au premier rang desquels : le **nivolumab** dans un essai mené

chez des patients atteints de différentes tumeurs solides (mélanome et cancer bronchique notamment) (83), et le pembrolizumab dans un essai mené dans le mélanome (84).

#### *i. Le nivolumab*

Le nivolumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre le récepteur PD-1, bloquant ainsi spécifiquement l'interaction de ce dernier avec ses deux ligands PD-L1 et PD-L2.

#### ❖ **Le nivolumab en traitement de 2<sup>ème</sup> ligne après ipilimumab ou inhibiteur de BRAF**

Le premier essai de phase III évaluant un anti-PD1 dans le mélanome fut l'essai **CHECKMATE-037** (85). Cette étude randomisée, en ouvert, multicentrique internationale, comparait le nivolumab à la chimiothérapie (au choix de l'investigateur : dacarbazine ou carboplatine + paclitaxel), chez 405 patients atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) précédemment traité par ipilimumab ou ipilimumab plus inhibiteur de BRAF. Dans cette étude, le taux de réponse globale (co-critère principal) était de 27,2 % pour le bras nivolumab *versus* 9,8 % pour le bras comparateur. Le co-critère principal, la survie globale, n'était quant à elle pas différente entre le bras expérimental et le bras comparateur (44,5 et 45,9 % de décès lors de l'analyse intermédiaire, respectivement), avec une médiane de 16 mois *versus* 14 mois. Cette absence de différence fut justifiée par les auteurs par deux raisons. La première raison était la proportion plus importante d'arrêts de traitement dans le groupe chimiothérapie (avec certains patients recevant une immunothérapie par pembrolizumab dans d'autres essais). La deuxième raison était la différence entre les deux groupes de l'étude en termes de facteurs pronostiques, avec notamment des taux de métastases cérébrales et des taux de LDH (lactate déshydrogénase) plus importants dans le bras expérimental. Le nivolumab présentait globalement un meilleur profil de tolérance que la chimiothérapie. Les événements indésirables (EI) de grade 3-4 était moins fréquents comparé à la chimiothérapie (9 % des patients contre 31 %). Les EI les plus fréquents avec le nivolumab étaient la fatigue, le prurit et les diarrhées et les EI de grade 3-4 les plus fréquents étaient l'augmentation des lipases et l'augmentation des transaminases, la fatigue et l'anémie (1 %) En conclusion, le traitement par nivolumab était associée à des proportions plus importantes de patients en réponse globale avec moins d'effets toxiques que la chimiothérapie, constituant ainsi une option thérapeutique cliniquement pertinente chez les patients atteints de mélanome avancé ayant progressé après ipilimumab ou ipilimumab et anti-BRAF, une population avec un besoin médical non couvert important.

### ❖ Le nivolumab en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne

Parallèlement, le nivolumab fut évalué en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne, au cours de l'essai pivotal **CHECKMATE-066** (86), dont le premier auteur de la publication dans le NEJM était la dermatologue française Caroline Robert. Dans cette étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre dacabazine, le nivolumab était évalué chez des patients en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement, c'est à dire chez des patients atteints d'un mélanome avancé non précédemment traité. Parmi les 418 patients randomisés, la survie globale (critère principal) n'était pas atteinte dans le bras nivolumab et était de 10,8 mois dans le bras chimiothérapie, avec une réduction du risque de décès de 58 % (HR = 0,42,  $p < 0,0001$ ), démontrant le bénéfice significatif du nivolumab comparé à la dacarbazine. La survie à 1 an était de 72,9 % et de 42,1 % respectivement. De plus, le bénéfice de survie était retrouvé quels que soient les sous-groupes (âge, stade métastatique, performance status, taux de LDH, antécédents de métastases cérébrales) et notamment quel que soit le niveau d'expression du PD-L1 sur les cellules tumorales. La survie sans progression était également améliorée (médiane de 5,1 mois *versus* 2,2 mois). Le taux de réponse globale était quant à lui de 40,9 % (taux de réponse complète de 7,6 %) dans le bras expérimental, *versus* 13,9 % (taux de réponse complète de 1,0 %) dans le bras comparateur. Chez les patients répondeurs, la médiane de survie n'était pas atteinte lors de l'analyse (*versus* 6,0 mois dans le bras chimiothérapie).

Ainsi, l'immunothérapie était associée à des taux de réponse élevés et des réponses durables. Le profil de tolérance du nivolumab était également plus favorable que celui de la chimiothérapie. Les événements indésirables de grade 3 ou 4 étaient moins fréquents dans le bras nivolumab (11,7 *versus* 17,6 %). Les événements les plus fréquents avec nivolumab étaient la fatigue, les prurits et les nausées, là où ceux de la chimiothérapie étaient d'ordre hématologique (neutropénie et thrombocytopenie) et gastro-intestinaux (diarrhée). Aucun décès n'était attribué au traitement. Compte-tenu de l'amélioration significative de la survie globale et de la survie sans progression avec nivolumab comparé au traitement historique standard (dacarbazine), ainsi que de son meilleur profil de tolérance, le nivolumab a dès lors constitué une nouvelle option thérapeutique importante chez les patients atteints de mélanome avancé.

### ❖ Le nivolumab en association à l'ipilimumab en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne

Dans le but d'obtenir une meilleure efficacité en combinant des mécanismes d'action différents, le nivolumab a également fait l'objet d'études en association à l'ipilimumab, anti-CTLA-4 de la même firme pharmaceutique.

L'étude de phase III **CHECKMATE-067** (87), randomisée, en double aveugle, multicentrique, visait à comparer l'efficacité et la sécurité du nivolumab seul ou du nivolumab associé à l'ipilimumab, avec l'ipilimumab seul, en première ligne de traitement de mélanome avancé. Au total, 945 patients ont été randomisés (316 dans le groupe nivolumab « Nivo », 314 dans le groupe nivolumab plus ipilimumab « Nivo+Ipi » et 315 dans le groupe ipilimumab « Ipi »). Les co-critères principaux étaient la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG). La SSP était significativement améliorée avec le nivolumab (médianes de 6,9 mois dans le bras Nivo, 11,5 mois dans le bras Nivo+Ipi *versus* 2,9 mois dans le bras Ipi). Le hazard ratio entre les bras Nivo+Ipi et Nivo était de 0,74. La survie globale était de 19,9 mois dans le groupe Ipi, de plus de 37 mois dans le bras Nivo et non atteinte dans le bras Nivo+Ipi.

Le taux de réponse globale était de 43,7 % dans le bras Nivo, de 57,6 % dans le bras Nivo+Ipi, et de 19,0 % dans le bras Ipi, et la durée médiane de réponse n'était pas atteinte dans chacun des groupes. Un résultat intéressant concernant l'analyse des sous-groupes était le bénéfice semble-t-il plus important de l'association *versus* Nivo seul chez les patients PD-L1 négatifs. En termes de tolérance, la combinaison nivolumab plus ipilimumab était associée à une nette augmentation de la toxicité. En effet, les EI de grade 3 ou 4 étaient de 55,0 % dans le bras Nivo+Ipi, contre 16,3 % et 27,3 % dans les bras Nivo et Ipi respectivement. De plus, les EI ayant entraîné des arrêts de traitement étaient plus fréquents : 43,1 %, *versus* 14,7 % et 22,5 % dans les bras Nivo et Ipi respectivement. Ces EI étaient majoritairement de grade 3 ou 4 et étaient constituées de diarrhées et colites, de troubles biologiques (toxicités hépatiques signées par l'élévation des transaminases principalement). En conclusion, le nivolumab seul ou en association avec ipilimumab était associé à un gain significatif en termes de SSP (+ 4,6 mois par rapport au Nivo seul et + 8,6 mois par rapport à l'Ipi seul), de taux de réponse et de survie globale. Cette efficacité doit néanmoins être mise en balance avec le surcroît de toxicité de la combinaison, devant faire discuter de son utilisation selon le profil de patients (état général et capacité à encaisser ce surplus de toxicité notamment).

#### ❖ **Le nivolumab en traitement adjuvant**

Plus récemment, le nivolumab a été évalué plus tôt dans l'histoire de la maladie, en traitement adjuvant de mélanome avancé (stade III ou IV) résectionné. L'étude de phase III **CHECKMATE-238** (88), comparait le nivolumab à l'ipilimumab, en traitement adjuvant, chez des patients atteints d'un mélanome avancé résectionné. Le nivolumab a démontré un bénéfice chez ces patients en terme de survie sans récurrence comparé à l'ipilimumab (médiane non atteinte au moment de l'analyse contre 24 mois). Le taux de survie sans récurrence à 24 mois était de 62,6 % avec le nivolumab, contre 50,2 % avec l'anti-CTLA-4 (89).



En conclusion, en termes d'accès au marché, **Opdivo®** (nivolumab, BMS) fut le premier inhibiteur de « checkpoint » anti-PD-1 à obtenir une autorisation de mise sur le marché en Europe le 19 juin 2015, en monothérapie, dans le traitement du mélanome avancé, non résecable ou métastatique, quel que soit le statut de mutation BRAF. En mai 2016, il a obtenu une extension d'indication dans le mélanome, en association avec l'ipilimumab. Très récemment, une nouvelle indication a été autorisée : le **traitement adjuvant du mélanome**. Auparavant cantonné aux maladies non résecables ou métastatiques, cette nouvelle indication permet une utilisation du traitement chez les patients avec un mélanome présentant une atteinte ganglionnaire ou une maladie métastatique, ayant subi une résection complète.

## *ii. Le pembrolizumab*

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur PD-1, bloquant ainsi spécifiquement l'interaction de ce dernier avec ses deux ligands PD-L1 et PD-L2.

### ❖ **Le pembrolizumab en traitement de 2<sup>ème</sup> ligne après ipilimumab ou inhibiteur de BRAF**

L'étude **KEYNOTE-002** (90) était une étude de phase II, internationale randomisée contrôlée, comparant l'efficacité et la tolérance du pembrolizumab (deux doses évaluées) avec la chimiothérapie (au choix de l'investigateur), chez des patients atteints de mélanome avancé ayant progressé après ipilimumab ou un inhibiteur de BRAF ou de MEK (ou les deux). Parmi les 540 patients randomisés, 180 l'ont été dans le bras pembrolizumab 2 mg/kg, 181 dans le bras pembrolizumab 10 mg/kg et 179 dans le bras chimiothérapie. Les co-critères principaux étaient la survie sans progression et la survie globale. En termes de SSP, les deux bras expérimentaux étaient supérieurs à la chimiothérapie, sans différence entre les deux doses de pembrolizumab. A 18 mois, la SSP était de 19,6 % et 25,0 % dans les bras pembrolizumab 2 mg/kg et 10 mg/kg respectivement, contre 1,3 % dans le bras chimiothérapie. La survie globale ne différait pas entre les groupes (médiane de 13,4, 14,7 et 11,0 mois respectivement. Le taux de réponse globale était de 22 % et 28 % avec le pembrolizumab, contre 5 % avec la chimiothérapie (91). En termes de toxicités, le pembrolizumab était mieux toléré que la chimiothérapie, avec notamment moins d'événements indésirables de grade 3-4 (entre 11 et 14 % dans les bras pembrolizumab contre 26 % dans le bras chimiothérapie), malgré une durée d'exposition au traitement deux fois plus longue. Ces EI de grades 3-4 étaient de la fatigue, des œdèmes généralisés et des myalgie (1 %) dans le bras pembrolizumab 2 mg/kg,

et des colites, des diarrhées mais également des pneumonies dans le bras pembrolizumab 10 mg/kg (1 %). 8 % des patients traités par pembrolizumab avaient arrêté le traitement pour cause de toxicités, contre 18 % des patients traités par chimiothérapie. En conclusion, le pembrolizumab, du fait de son efficacité supérieure et de son meilleur profil de tolérance, offre une nouvelle option thérapeutique chez les patients atteints de mélanomes précédemment traités.

#### ❖ **Le pembrolizumab en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne**

Dans un autre essai de phase III, l'étude internationale contrôlée **KEYNOTE-006** (92), 834 patients ont été randomisés de façon équilibrée pour recevoir soit du pembrolizumab (10 mg/kg) administré toutes les 2 semaines, soit du pembrolizumab toutes les 3 semaines, ou soit de l'ipilimumab. Ces patients, atteints de mélanome avancé, étaient naïfs d'ipilimumab. Cette étude était positive pour ces deux co-critères principaux. En effet, la SSP était significativement améliorée dans les deux bras de pembrolizumab comparé à l'ipilimumab, passant d'une médiane de SSP de 2,8 mois avec ce dernier, contre 5,5 et 4,1 mois avec le pembrolizumab administré toutes les deux et toutes les trois semaines respectivement (SSP à 6 mois de 26,5, 47,3 et 46,4 % respectivement). Ce bénéfice était retrouvé quels que soient les sous-groupes, y compris dans les sous-groupes PD-L1 positifs ou PD-L1 négatifs. L'autre co-critère primaire, la survie globale, était également significativement supérieure dans les bras expérimentaux, comparé à l'ipilimumab. La médiane de SG n'était pas atteinte dans les 2 groupes de pembrolizumab contre 16 mois dans le groupe de patients traités par ipilimumab. Enfin, les taux de réponse globale étaient de 37 % pour le pembrolizumab toutes les deux semaines et de 36 % pour le pembrolizumab toutes les 3 semaines, contre seulement 13 % pour l'ipilimumab. Enfin, le profil de toxicité était meilleur chez les patients traités par pembrolizumab. Bien que la durée d'exposition soit 3 fois plus longue comparé à l'ipilimumab (plus de 150 jours contre 50 jours), les événements indésirables de grades 3-5 attribués au traitement étaient de 13,3 % et 10,1 % dans les groupes pembrolizumab toutes les deux et toutes les trois semaines respectivement, contre 19,9 % dans le groupe ipilimumab. Parallèlement, le taux d'arrêt de traitement était inférieur avec le pembrolizumab (de 4,0 à 6,9 % contre 9,4 %). Les EI les plus fréquents avec le pembrolizumab étaient ceux attendus, à savoir la fatigue, la diarrhée, les rashes et les prurits. Les EI considérés comme immunologiques étaient les hypo- et hyperthyroïdismes, les colites et hépatites. En conclusion, le pembrolizumab a démontré une efficacité supérieure à l'ipilimumab en termes de SSP et de SG, avec une toxicité considérée comme plus favorable et moins d'effets indésirables de haut-grades, chez les patients atteints de mélanome avancé naïfs d'ipilimumab.

## ❖ Le pembrolizumab en traitement adjuvant

De la même manière que nivolumab, pembrolizumab a été évalué en traitement adjuvant des mélanomes avancés réséqués. Dans l'étude de phase III KEYNOTE-054, l'évaluant contre placebo, il a démontré un gain statistiquement significatif de survie sans récurrence, avec un taux à 12 mois de 75,4 % contre 61,0 % avec le placebo (93).

En conclusion, un mois après l'AMM d'Opdivo®, le 17 juillet 2015, Keytruda® (pembrolizumab), de l'industriel MSD, obtint une indication équivalente, dans le traitement du mélanome avancé, également en monothérapie. Keytruda® a également obtenu une extension d'indication le 17 décembre 2018, dans la même indication qu'Opdivo® dans le traitement adjuvant du mélanome de stade III.

### c. Place des inhibiteurs de « checkpoint » immunitaires dans les stratégies thérapeutiques du mélanome

Responsable de près de 1 800 décès chaque année, le mélanome est un cancer à haut potentiel métastatique, dont le pronostic est fortement lié au stade auquel il est découvert et pris en charge. En effet, son taux de survie à 5 ans est de près de 90 % quand il est découvert à un stade précoce, et atteint seulement 18 % pour les stades III avancés non résectables et moins de 5 % en cas de mélanome métastatique (94). En forte augmentation depuis les années 1980, l'incidence du mélanome en France était estimée à plus de 15 400 cas en 2017 (augmentant de près de 3 % par an chez l'homme et de près de 2 % par an chez la femme, entre 2005 et 2012) (95). Parmi ces cas incidents, on considère qu'environ 3 200 patients par an sont affectés par un mélanome avancé non résectable ou métastatique, dont la survie médiane est d'environ 7 mois (96).

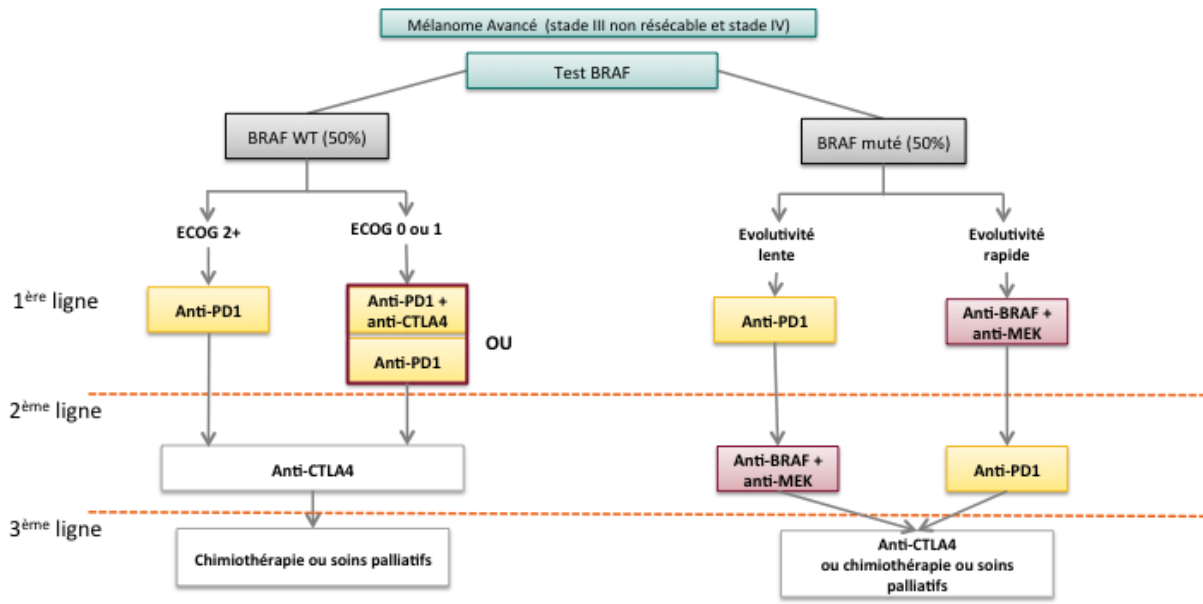
Jusqu'au début des années 2010, le traitement du mélanome avancé non résectable ou métastatique reposait sur la chimiothérapie (en particulier la dacarbazine et la fotémustine) ou les interleukines à fortes doses (IL-2), dont les taux de réponse étaient relativement modestes (de 10 à 20 %). De plus, les récurrences étaient souvent résistantes aux thérapeutiques existantes.

Depuis 2011, la prise en charge de ces mélanomes s'est considérablement modifiée, grâce à l'arrivée des inhibiteurs de « checkpoint » immunitaires anti-CTLA4 (ipilimumab) puis anti-PD1 (nivolumab et pembrolizumab), mais également suite à l'arrivée en 2012 des thérapies ciblées inhibiteurs de BRAF : le vémurafenib et le dabrafenib (indiqués chez les patients présentant une mutation BRAF), puis des inhibiteurs de MEK (indiqués en association avec les inhibiteurs de BRAF). En effet, parallèlement au développement des immunothérapies, la caractérisation génétique et biologique du mélanome a permis de mettre en évidence l'existence de mutation BRAF, retrouvée dans 40 à 60 % des cas (97), et généralement associée à une maladie plus agressive, d'évolution plus rapide. Des thérapies ciblant cette anomalie ont ainsi été développées.

A ce jour, la stratégie de prise en charge des mélanomes avancés (non résécables ou métastatique), telle qu'elle est décrite par la Haute Autorité de Santé (98) (99), qui s'appuie sur les recommandations du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) américain, est d'abord orientée selon la présence ou non de mutation BRAF (Figure 21) :

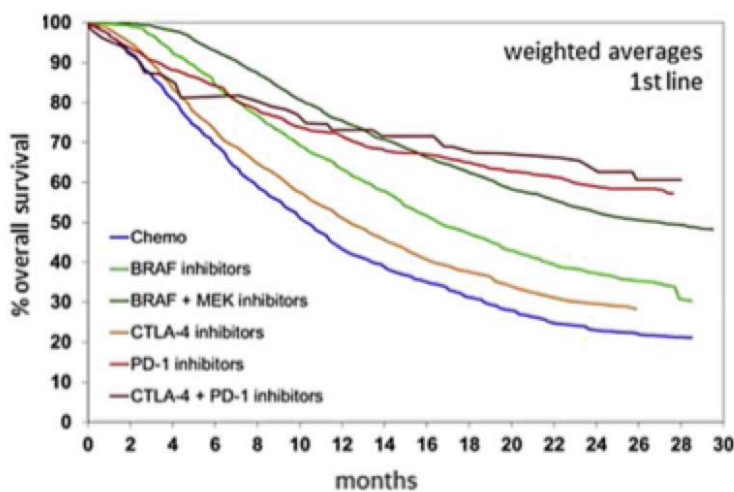
- En l'absence de mutation BRAF (dit BRAF-sauvage ou *wild-type*) :
  - les traitements recommandés en 1<sup>ère</sup> ligne sont le nivolumab et le pembrolizumab. L'association nivolumab + ipilimumab, qui a démontré sa supériorité par rapport à l'ipilimumab seul, est également considérée comme une option de 1<sup>ère</sup> ligne. Toutefois, compte-tenu de son surcroît de toxicités, les patients pouvant en bénéficier doivent être soigneusement sélectionnés. Ainsi, la HAS indique que cette combinaison peut être discutée chez les patients en bon état général (ECOG 0 ou 1), avec une tumeur BRAF sauvage, et qui ne présentent pas de métastases cérébrales actives.
  - En deuxième ligne, l'ipilimumab constitue une option, malgré l'inexistence de donnée sur son utilisation post-anti-PD1. En cas d'échec, la chimiothérapie peut être discutée (3<sup>ème</sup> ligne).
- En présence de mutation BRAF :
  - le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne est une bithérapie associant anti-BRAF et anti-MEK (soit dabrafenib + tramétinib, soit vémurafenib + cobimétinib). La place du nivolumab et du pembrolizumab est actuellement débattue, et pourrait concerner les maladies évoluant lentement.
  - En 2<sup>ème</sup> ligne de traitement, après échec de l'association de thérapies ciblées, le traitement par nivolumab ou pembrolizumab est recommandé. L'ipilimumab peut être discuté après ces traitements, en 3<sup>ème</sup> ligne. La chimiothérapie se discute généralement en 4<sup>ème</sup> ligne de traitement.

Figure 21 : Stratégies thérapeutiques dans le mélanome avancé



En conclusion, la prise en charge des mélanomes avancés a été bouleversée en quelques années. La chimiothérapie, auparavant standard de traitement aux bénéfices modestes, a été reléguée en 3<sup>ème</sup> voire 4<sup>ème</sup> ligne de traitement. Les améliorations incrémentales mais rapides de l'immunothérapie, par l'ipilimumab d'abord, par le nivolumab et le pembrolizumab ensuite, et aujourd'hui par l'association nivolumab plus ipilimumab chez certains patients, ont révolutionné le paysage de la prise en charge et le devenir des patients. Auparavant de très mauvais pronostic, un certain nombre de patients obtiennent aujourd'hui des réponses à long terme et présentent des survies inégalées jusqu'à alors (Figure 22).

Figure 22 : Amélioration de la survie globale en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement du mélanome grâce aux inhibiteurs de checkpoint et aux thérapies ciblées anti-BRAF et anti-MEK



Ces résultats plus qu'encourageants sont à mettre en balance avec les nouvelles toxicités de ces traitements, de type immunologique, et avec le fait que seuls un certain nombre de patients répondent au traitement (développé infra). Le mélanome, première tumeur à avoir bénéficié de l'immunothérapie dans les maladies non résecables/métastatiques, reste le chef de file en étant aujourd'hui le premier bénéficiaire d'une utilisation en situation adjuvante dans les mélanomes avancé ayant subi une résection. Cette utilisation plus précoce dans l'histoire de la maladie prédit une « **remontée des lignes** » à venir des immunothérapies dans les autres tumeurs, qui font pour une majorité l'objet d'étude en cours également en situation adjuvante.

## 2. Les inhibiteurs de « checkpoint » immunitaires dans les cancers bronchiques

Rapidement, les inhibiteurs de checkpoint ont fait l'objet d'études dans d'autres indications. Les cancers pulmonaires, et particulièrement les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), ont fait l'objet de nombreuses études évaluant des inhibiteurs de « checkpoint » anti-PD1 comme dans le mélanome, mais également des anti-PD-L1.

### a. Les anti-PD1

#### i. *Le nivolumab*

#### ❖ **Le nivolumab en traitement de 2<sup>ème</sup> ligne du CBNPC**

Dans les cancers pulmonaires, **Opdivo®** a obtenu dès octobre 2015 une indication en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement chez les patients présentant un « cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde, localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure ». 6 mois plus tard, en avril 2016, le libellé de cette indication a été élargi aux non épidermoïdes (100). A la faveur de résultats d'efficacité des études **CHECKMATE-017** (101) et **CHECKMATE-057** (102), démontrant un bénéfice net de survie globale de 3 mois comparé au standard de traitement la chimiothérapie systémique par docétaxel (9,2 mois *versus* 6,0 mois pour les CBNPC épidermoïdes et 12,2 *versus* 9,4 mois pour les non épidermoïdes), le nivolumab a véritablement modifié la prise en charge du CBNPC et plus globalement du cancer bronchique (dont il représente environ 85 % des cas). Première cause de mortalité par

cancer, le cancer du poumon représente un enjeu de santé publique majeur en France et dans le monde. Les cancers avancés *a fortiori*, qui représentent plus de 2/3 des CBNPC diagnostiqués, ont un pronostic très défavorable (médiane de survie inférieure à 1 an en 2<sup>ème</sup> ligne), et le nivolumab dans ce contexte, constitue une nouvelle option thérapeutique après la 1<sup>ère</sup> ligne de référence historique, la bithérapie associant un sel de platine à un taxane (ou au pemetrexed, à la gemcitabine ou la vinorelbine) (100).

#### ❖ **Le nivolumab en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du CBNPC**

Parallèlement, le nivolumab a été évalué en 1<sup>ère</sup> ligne, dans l'étude **CHECKMATE-026** (103). Au cours de cet essai de phase III, le nivolumab était comparé à un doublet de chimiothérapie à base de sel de platine chez des patients présentant un CBNPC métastatique non traité. L'étude s'est montrée négative, le nivolumab ne démontrant pas de supériorité comparé à la chimiothérapie, que ce soit en termes de survie sans progression ou de survie globale.

#### *ii. Le pembrolizumab*

**Keytruda®** a quant à lui obtenu une première AMM dans le CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1, ayant reçu au moins un traitement antérieur (chimiothérapie), en juillet 2016. Six mois plus tard, il a obtenu son autorisation en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement des CBNPC métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1, avec un seuil d'expression nécessaire fixé à 50 % et sans mutations spécifiques d'EGFR ou d'ALK. Suite à cette deuxième extension, le libellé de l'indication de 2<sup>ème</sup> ligne a été modifiée, avec la fixation d'un seuil d'expression tumorale de PD-L1 à 1 %.

#### ❖ **Le pembrolizumab en traitement de 2<sup>ème</sup> ligne du CBNPC**

Lors de l'étude de phase II/III de 2<sup>ème</sup> ligne **KEYNOTE-010** (104), le pembrolizumab était évalué chez des patients atteints de CBNPC précédemment traité par chimiothérapie standard, anti-ALK ou anti-EGFR pour les patients mutés, et dont la tumeur exprimait PD-L1 à au moins 1 %. Ces derniers étaient randomisés pour recevoir le pembrolizumab (2 posologies étudiées : 2 mg/kg (posologie de l'AMM) ou 10 mg/kg toutes les 3 semaines) ou le docétaxel. Les co-critères principaux étaient la survie globale et la survie sans progression. Le pembrolizumab a amélioré significativement la SG, avec une médiane de 10,4 mois dans le bras 2 mg/kg (12,7 mois dans le bras 10 mg/kg) contre 8,5 mois avec le docétaxel, soit un gain de 1,9 mois en faveur du pembrolizumab. Ce gain était de 6,7 mois dans le sous-groupe de patient exprimant PD-L1 à 50 % ou plus (14,9 mois de survie globale *versus* 8,2 mois avec

la chimiothérapie). La survie sans progression n'était pas différente entre le pembrolizumab et le docétaxel dans la population globale (3,9 mois *versus* 4,0 mois), mais un gain d'1,1 mois était observé dans le sous-groupe exprimant PD-L1 à au moins 50 %. Enfin, le taux de réponse globale était de 18,0 % dans le bras pembrolizumab 2 mg/kg. Sur la base de ces résultats, le pembrolizumab représente une nouvelle option thérapeutique en 2<sup>ème</sup> ligne. Dans son avis du 3 mai 2017, la HAS a conclu qu'en l'absence de données comparatives, la place du pembrolizumab par rapport au nivolumab n'était pas connue (105).

#### ❖ **Le pembrolizumab en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du CBNPC**

L'étude de 1<sup>ère</sup> ligne **KEYNOTE-024** (106) était un essai de phase III évaluant le pembrolizumab à une dose fixe 200 mg à une chimiothérapie à base de sels de platine, chez des patients atteints d'un CBNPC métastatique exprimant fortement PD-L1 (supérieure ou égale à 50 %), et naïfs de traitement systémique. La survie sans progression (critère primaire) a été significativement augmentée comparativement à la chimiothérapie, avec une médiane de SSP de 10,3 mois *versus* 6,0 mois, soit un gain de 4,3 mois en faveur de l'anti-PD1. La survie globale était quant à elle plus que doublée : 30,2 mois *versus* 14,2 mois. Le taux de réponse globale était de 44,8 % dans le bras pembrolizumab, contre 27,8 % dans le bras de traitement standard. Compte-tenu de cette supériorité démontrée en 1<sup>ère</sup> ligne comparativement au traitement historique standard (chimiothérapie à base de sels de platine), Keytruda® est devenu un traitement de 1<sup>ère</sup> intention chez les patients atteints de CBNPC métastatique, lorsque les cellules tumorales ne sont pas mutées EGFR ou ALK et expriment PD-L1 à 50 % ou plus (107).

#### ❖ **Le pembrolizumab en association à la chimiothérapie en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne**

Plus récemment (septembre 2018), la Commission européenne a autorisé une nouvelle indication de Keytruda® dans le CBNPC non-épidermoïde, en association avec le pemetrexed et un sel de platine, chez les patients non précédemment traités pour leur maladie métastatique. L'étude de phase III randomisée KEYNOTE-189, évaluait ainsi l'association pembrolizumab plus chimiothérapie (pemetrexed et sel de platine) administrée pendant 4 cycles puis suivi de l'association pembrolizumab plus pemetrexed (maintenance) pendant 31 cycles, *versus* chimiothérapie (108). L'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie a amélioré significativement la survie globale, passant d'un taux de SG à 12 mois de 49,4 % à 68,2 %. Ce bénéfice était retrouvé quel que soit le niveau d'expression de PD-L1. La survie sans progression était également améliorée (8,8 mois *versus* 4,9 mois). La stratégie thérapeutique du CBNPC continue donc d'être bouleversée.



## b. Les anti-PD-L1

### i. L'atézolizumab

**L'atézolizumab** est un anticorps monoclonal humanisée anti-PD-L1, ayant obtenu son autorisation le 21 septembre 2017 simultanément dans une double indication : dans le carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, en deuxième ligne après chimiothérapie ou chez les patients inéligibles au cisplatine et avec des tumeurs surexprimant PD-L1 à 5 % ou plus, et dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique en 2<sup>ème</sup> ligne post-chimiothérapie.

Sa première autorisation dans le traitement du **cancer du poumon** a été basée sur l'étude **OAK** (109), une étude de phase III, randomisée, ouverte, contrôlée contre le docétaxel. Chez les 850 patients randomisés, la médiane de survie globale (critère principal) était significativement améliorée avec l'atézolizumab (13,8 mois *versus* 9,6 mois, HR = 0,74). Le traitement était bénéfique quel que soit le statut d'expression de PD-L1, mais d'autant plus efficace dans les tumeurs exprimant PD-L1. La survie sans progression et le taux de réponse globale ne différaient pas entre les deux bras de traitement. L'atézolizumab était bien toléré avec un profil de toxicité plus favorable que docétaxel. Les arrêts de traitement et les EI de grade 3-4 étaient moins fréquents qu'avec la chimiothérapie (respectivement 8 *versus* 19 % et 37 *versus* 54 %). L'incidence des EI immunologiques était faible (1% de pneumonies notamment). L'atézolizumab représente ainsi une alternative aux immunothérapies déjà autorisées (nivolumab et pembrolizumab) en traitement de 2<sup>ème</sup> ligne après chimiothérapie. Le taux de réponse était de 28 % *versus* 16 %.

Très récemment (mars 2019), la commission européenne a autorisé une nouvelle indication à l'atézolizumab, en association au bévacicumab au paclitaxel et au carboplatine, en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement des CBNPC métastatiques non épidermoïdes. Cette autorisation s'est basée sur l'étude de phase III IMpower 150 (110), qui a démontré un bénéfice de survie globale (19,8 mois *versus* 14,9 mois).

### ii. Le durvalumab

Le durvalumab est anticorps monoclonal humain anti-PD-L1 ayant obtenu sa première autorisation de mise sur le marché le 21 septembre 2018 dans le traitement des patients atteints d'un CBNPC localement avancé, non opérable, dont la tumeur exprime PD-L1 à au

moins 1 % des cellules malignes, et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine.

L'étude **PACIFIC** (111), phase III randomisée évaluait l'intérêt du durvalumab en consolidation chez des patients atteints d'un cancer non à petites cellules de stade III non résécable et n'ayant pas progressé après leur traitement par chimioradiothérapie. La survie sans progression (co-critère principal) était significativement améliorée avec le durvalumab, passant de 5,6 mois dans le bras placebo à 17,2 mois dans le bras expérimental, soit un gain de plus de 11 mois. La survie globale semblait également améliorée (médiane non atteinte *versus* 28,7 mois), avec un taux de survie à 2 ans de 66,3 % *versus* 55,6 %. Le durvalumab constitue ainsi une nouvelle option chez ces patients.

### **c. Place des inhibiteurs de « checkpoint » immunitaires dans la stratégie thérapeutique, intérêt et avenir**

Le cancer du poumon représente le cancer le plus meurtrier, avec près de 31 000 décès estimés en 2017 en France (112). Fortement lié au tabagisme, qui en constitue une cause directe, il concerne en majorité des hommes (deux tiers des cas), chez lesquels l'incidence et le taux de mortalité diminuent depuis plusieurs années. Chez la femme en revanche, son incidence augmente fortement (plus de 5,4 % par an entre 2005 et 2012), tout comme son taux de mortalité (+ 4,6 %). Considéré comme un cancer de mauvais pronostic, sa survie nette à 5 ans est estimée à 17 % (10 % à 10 ans), tous stades confondus. Malheureusement, près de la moitié des cas sont diagnostiqués au stade métastatique, pour lequel la survie à 5 ans est encore plus faible (moins de 4 %). Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) en représente près de 90 % des cas. Les standards de traitement des formes avancées ou métastatiques reposaient jusque très récemment sur des protocoles de chimiothérapie, associant en 1<sup>ère</sup> ligne un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) à une molécule de type taxanes (docétaxel ou paclitaxel), gemcitabine, vinorelbine ou encore le pemetrexed pour certains sous-types : les cancers non-épidermoïdes. Pour ces derniers, l'addition de bévécizumab, anticorps monoclonal anti-angiogénique, constituait également une option thérapeutique. En cas d'échec, le traitement reposait alors souvent sur la chimiothérapie en monothérapie. Plus récemment, les thérapies ciblées, ont permis d'améliorer la survie des patients dont les tumeurs présentaient des mutations activatrices, des translocations ou des réarrangements génétiques.

Aujourd'hui, la stratégie thérapeutique dans ces stades avancés ou métastatiques, repose, comme dans le mélanome, d'abord sur la présence ou l'absence d'anomalies moléculaires

telles que les mutations activatrices EGFR, les translocation ALK ou les réarrangements de ROS1, pour lesquelles des thérapies ciblées possèdent aujourd'hui des indications (Figure 23). En l'absence de telles anomalies, le testing de PD-L1 permet d'orienter le traitement vers le pembrolizumab, si l'expression tumorale est supérieure ou égale à 50 %. Le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne repose alors sur la chimiothérapie standard. En cas d'expression de PD-L1 < 50 %, les protocoles standards de chimiothérapie sont indiqués. La deuxième ligne peut alors, soit reposer sur la chimiothérapie, soit sur l'utilisation des anti-PD1 nivolumab et pembrolizumab (ce dernier nécessitant une expression de PD-L1 supérieure à 1 %) ou de l'anti-PD-L1 atézolizumab. L'arrivée de l'immunothérapie a ainsi modifié les stratégies thérapeutiques en 2<sup>ème</sup> ligne d'abord, puis en 1<sup>ère</sup> ligne. Néanmoins, la chimiothérapie garde une place importante dans les algorithmes thérapeutiques, en deuxième ligne et plus (post-chimiothérapie), mais également en première ligne, chez les patients dont la tumeur exprime PD-L1 à moins de 50 %, et demain en association avec l'immunothérapie, comme le prouve la récente extension d'indication du pembrolizumab dans les CBNPC non-épidermoïdes, qui constitue la première association autorisée.

D'autres associations pourraient voir le jour en 1<sup>ère</sup> ligne, comme en témoigne les nombreux résultats positifs présentés au cours de l'année 2018 :

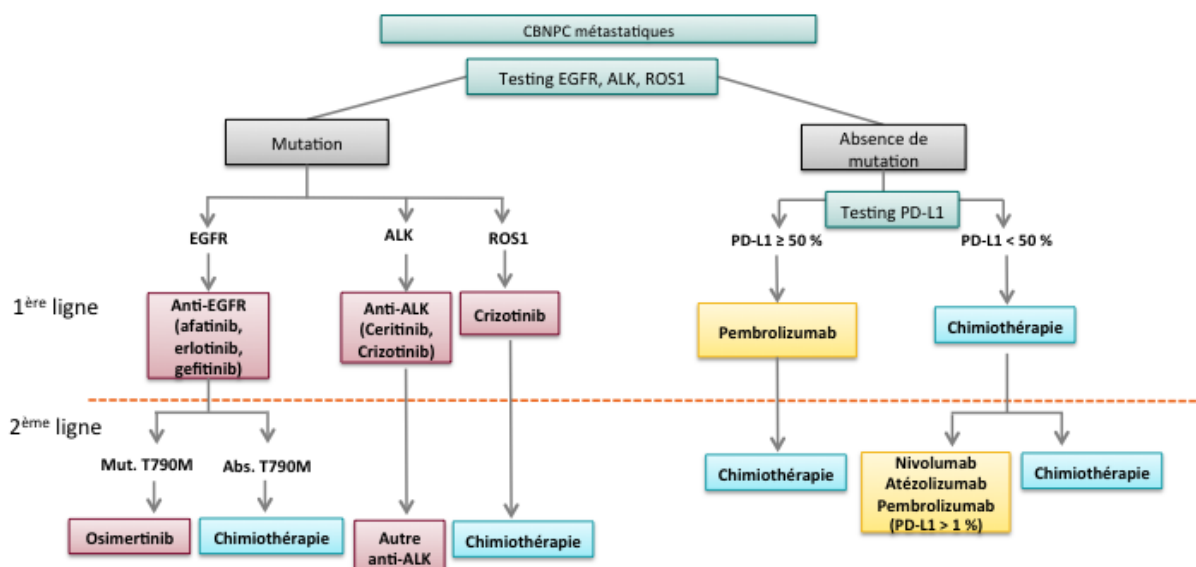
- **Associations immunothérapie + chimiothérapie**, parmi lesquelles on peut noter :
  - Chez les non épidermoïdes, quel que soit le statut PD-L1 :
    - Atézolizumab + cisplatine/carboplatine + pemetrexed avec l'étude de phase III **IMpower132**, dont les résultats ont été présentés au congrès WCLC 2018, et qui a démontré une bénéfice significatif en terme de survie sans progression comparé à la chimiothérapie seule (7,6 *versus* 5,2 mois) (113).
    - Atézolizumab + carboplatine + nab-paclitaxel, évalué dans l'étude de phase III **IMpower130**, qui a démontré lors du congrès de l'ESMO 2018 une amélioration significative de la survie sans progression (7,0 mois *versus* 5,5 mois) et de la survie globale (18,6 mois *versus* 13,9 mois), comparé à la chimiothérapie seule (114).
    - Atézolizumab + bévacicumab + paclitaxel + carboplatine, étudié dans l'essai **IMpower150**, présenté au congrès de l'ASCO 2018, ayant démontré une amélioration significative de la survie sans progression (8,3 mois *versus* 6,8 mois) et de la survie globale (19,8 mois *versus* 14,9 mois) (115).
  - Chez les épidermoïdes quel que soit le statut PD-L1 :

- Pembrolizumab + carboplatine + paclitaxel/nab-paclitaxel, évalué dans l'étude de phase III **KEYNOTE-407**, présenté à l'ASCO 2018 et publié en septembre 2018, qui a démontré un bénéfice significatif de l'association pembrolizumab + chimiothérapie tant en termes de survie sans progression (6,4 mois *versus* 4,8 mois), qu'en terme de survie globale (15,9 mois *versus* 11,3 mois) (116).
- Atézolizumab + carboplatine + paclitaxel/nab-paclitaxel, avec l'étude de phase III **IMpower131**, dont l'analyse primaire de la survie sans progression a été présentée également au congrès de l'ASCO 2018, avec un bénéfice de survie de l'association immunothérapie + chimiothérapie (6,3 mois *versus* 5,6 mois).
- **Association immunothérapie-immunothérapie**
  - Chez les non-épidermoïdes et les épidermoïdes :
    - Nivolumab + ipilimumab (ou chimiothérapie) dans les tumeurs exprimant PD-L1 à au moins 1 % et avec une charge mutationnelle élevée, évalué dans l'étude de phase III **CHECKMATE-227**, ayant démontré une amélioration significative de la survie sans progression (7,2 *versus* 5,5 mois) (117).
    - Durvalumab +/- tremelimumab + chimiothérapie, étudié dans l'étude **POSEIDON**

Néanmoins, ces associations ne sont pas la panacée, comme le montrent les résultats négatifs de l'étude de phase III ouverte **MYSTIC** présentés au congrès de l'ESMO IO 2018 (118), qui évaluait le durvalumab seul ou en association au tremelimumab en 1<sup>ère</sup> ligne des CBNPC de stade IV, et qui n'a pas atteint son objectif principal (survie globale chez les patients présentant une expression de PD-L1 supérieure à 25 %), confirmant le rôle important de la chimiothérapie dans les cancers du poumon.

Enfin, comme énoncé plus haut, l'immunothérapie aura très prochainement une place en situation plus précoce, dans le traitement des CBNPC de stades III non opérables, n'ayant pas progressé après chimioradiothérapie. Le durvalumab, ayant obtenu son AMM dans cette indication, attend à ce jour son remboursement.

Figure 23 : Stratégies thérapeutiques dans le CBNPC métastatique en 2018



La multitude d'études évaluant l'immunothérapie, principalement en association, et la remontée des lignes à laquelle on assiste, témoignent de la révolution thérapeutique en cours dans le CBNPC.

Le **cancer bronchique à petites cellules**, où les options thérapeutiques sont limitées, n'est pas en reste. On peut noter la 1<sup>ère</sup> autorisation attribuée par la FDA au nivolumab en août 2018, dans le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne du CBNPC métastatique, sur la base de l'étude de phase I/II **CHECKMATE-032**. Les autres immunothérapies sont également évaluées dans ces tumeurs, comme l'atézolizumab évalué en association avec le carboplatine et l'étoposide en 1<sup>ère</sup> ligne dans l'essai **IMpower133** (119).

### 3. Les inhibiteurs de « checkpoint » immunitaires dans les autres tumeurs

#### a. Les cancers urologiques

**Nivolumab** a démontré son intérêt dans les **cancers du rein**, avec une extension d'indication obtenue en avril 2016. Plus particulièrement, c'est au cours de l'étude **CHECKMATE-025** (120), l'évaluant en 2<sup>ème</sup> ligne et plus des carcinomes à cellules rénales, (post-traitement anti-angiogénique par inhibiteur de tyrosine kinase ITK) qu'il a démontré un bénéfice en terme de survie globale de plus de 5 mois par rapport à l'évérolimus (médiane de 25 mois *versus* 19,6 mois), constituant ainsi une nouvelle option, dans une pathologie où le besoin thérapeutique n'est que partiellement couvert (121).

Plus récemment, Opdivo® a obtenu une autorisation dans un autre cancer urologique, le **carcinome urothélial ou de vessie**, en juin 2017. L'étude pivot **CHECKMATE-275** (122), essai de phase II ouvert en monobras, évaluant le nivolumab après échec d'une première ligne de traitement par chimiothérapie conventionnelle (à base de sels de platine) chez les patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique, a rapporté un taux de réponse globale de 20 %. La survie globale était de 8,6 mois en médiane, et de 41,0 % à 1 an. Non encore évalué par la Commission de la transparence de la HAS, le nivolumab représente un traitement prometteur, dans une indication où les options thérapeutiques sont pauvres. En effet à ce jour, seule la vinflunine, une chimiothérapie à l'efficacité modeste (gain de survie globale d'environ 2 mois par rapport aux soins de support) et responsable de toxicités importantes (limitant son utilisation), dispose d'une AMM.

**Keytruda®** a pour sa part obtenu en août 2017 deux extensions d'indication dans le **cancer urothélial** avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de platine, ou inéligibles à ce type de chimiothérapie. C'est sur la base de l'étude de phase III **KEYNOTE-045** que cette première indication a été accordée (123). Dans cet essai, le pembrolizumab était évalué comparativement à la chimiothérapie (au choix de l'investigateur : paclitaxel, docétaxel ou vinflunine), chez des patients présentant un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie. La survie sans progression, co-critère principal, n'était pas significativement améliorée comparativement au traitement standard (2,1 mois *versus* 3,3 mois). Une différence statistiquement significative était observée pour le co-critère principal, en faveur du pembrolizumab. En effet, la survie globale était de 10,3 mois *versus* 7,4 mois (gain de près de 3 mois). Le taux de réponse globale était également supérieur (21,1 % avec le pembrolizumab *versus* 11,4 % dans le bras chimiothérapie). Les décès étaient plus fréquents dans le groupe pembrolizumab dans les deux premiers mois de traitement. Ce sur-risque de décès (augmentation du risque absolu de 7,1 %) serait lié à la présence de facteurs tels que la présence de métastases hépatiques et une progression tumorale rapide. Compte-tenu de ces résultats, Keytruda® constitue une option thérapeutique nouvelle en 2<sup>ème</sup> ligne ou plus, qui doit être associée à la prise en considération du risque plus élevé de décès précoce (124). Chez les patients inéligibles à la chimiothérapie, le pembrolizumab a été évalué en 1<sup>ère</sup> ligne lors de l'étude **KEYNOTE-052** (125). Evalué de façon non comparative, le pembrolizumab a démontré un taux de réponse globale de 29 %. Le laboratoire MSD a par ailleurs fait part à la Commission de la transparence de son souhait de ne pas demander de remboursement dans cette indication (126).

**Tecentriq®** (atézolizumab), un anti-PD-L1, a obtenu une indication dans les **carcinomes urothéliaux** localement avancés ou métastatiques, après une première ligne de chimiothérapie ou en cas d'inéligibilité au cisplatine lorsque les tumeurs expriment PD-L1 (supérieur ou égal à 5 %). L'étude de phase II **IMvigor 210**, non comparative, évaluait l'atézolizumab chez des patients présentant un carcinome urothélial avancé non résécable ou métastatiques, non éligibles au cisplatine ou après échec d'un traitement à base de sels de platine. Le taux de réponse objective (critère principal), était de 21,9 %, par rapport au taux historique de 10 %, sans possibilité de conclure à une supériorité par rapport à ce taux (127). L'étude **IMvigor 211**, phase III randomisée, contrôlée, ouverte, comparait l'atézolizumab à la chimiothérapie (au choix : paclitaxel, docétaxel ou vinflunine) en traitement de 2<sup>ème</sup> ligne après échec d'un traitement par cisplatine, chez des patients atteints d'un carcinome urothélial avancé non résécable ou métastatique. La médiane de survie globale, critère d'évaluation primaire, était de 11,1 mois dans le bras expérimental, contre 10,6 mois dans le bras chimiothérapie, avec une absence de significativité statistique. Ainsi la commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé a conclu que l'atézolizumab n'apportait pas de réponse au besoin de santé médical et n'avait de fait pas de place dans la stratégie thérapeutique (128).

#### **b. Les cancers ORL**

C'est en avril 2017 que le **nivolumab** a obtenu une nouvelle extension d'indication dans les **cancers ORL** sur la base de l'étude pivot **CHECKMATE-141** (129). Dans cette étude, menée chez des patients atteints de cancers épidermoïdes de la tête et du cou, en progression pendant ou après un traitement par chimiothérapie à base de sels de platine, le nivolumab a démontré un gain en survie globale, qualifié de modeste, de l'ordre de 2,5 mois (7,5 mois *versus* 5,1 mois), par rapport aux traitements standards (par thérapie ciblée cétuximab ou par chimiothérapie par méthotrexate ou docétaxel). Les cancers des voies aéro-digestives supérieures (lèvre, cavité orale et pharynx) sont d'un pronostic qui reste médiocre, chez des patients souvent en mauvais état général, du fait d'une association fréquente à l'intoxication éthylo-tabagique. Ces cancers sont majoritairement diagnostiqués à des stades localement avancés (60 %), dont les récives sont fréquentes. Malgré les différentes options radiothérapeutiques et systémiques disponibles à ces stades avancés/métastatiques, la survie de ces patients est de l'ordre de 6 à 12 mois. Le nivolumab présente ainsi une nouvelle approche prometteuse en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement (130).

**Keytruda®** a quant à lui obtenu une extension d'indication dans les cancers de la tête et du cou récidivant ou métastatique dont la tumeur exprime PD-L1 à au moins 50 %. C'est au cours

de l'étude **KEYNOTE-040**, étude randomisée, en ouvert, contrôlée contre le traitement standard de 2<sup>ème</sup> ligne (méthotrexate, docétaxel ou cétuximab), qu'il a démontré un bénéfice de survie globale de 5 mois (médiane de 11,6 mois *versus* 6,6 mois). La SSP médiane était de 3,5 mois contre 2,1 mois et le taux de réponse globale de 26,6 % contre 9,2 %. Le pembrolizumab représente ainsi une nouvelle option dans les cancers récidivants ou métastatiques de la tête et du cou en progression après un traitement à base de sel de platine.

### c. Le lymphome de Hodgkin

**Opdivo®** a obtenu sa première indication dans une hémopathie maligne. Il est en effet depuis novembre 2016, autorisé dans le traitement des **lymphomes de Hodgkin** en rechute ou réfractaire, après autogreffe et traitement par brentuximab vedotin. Il a démontré son efficacité dans l'essai **CHECKMATE-205** (131), étude non comparative, ouverte, avec un taux de réponse objective d'environ 70 %. Néanmoins, il s'agit d'un traitement de 4<sup>ème</sup> ligne et plus, et la commission de la transparence a considéré dans son avis qu'Opdivo® n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR) dans la stratégie thérapeutique des patients. Cet avis se justifiait par l'absence de données comparatives, des résultats d'efficacité qualifiées de « très limitées », ainsi que par des toxicités plus élevées qu'attendues chez les patients traités par nivolumab recevant une allogreffe (environ 40 % de réactions aiguës du greffon contre l'hôte) (132).

En mai 2017, **Keytruda®** a obtenu une extension d'indication dans le **lymphome de Hodgkin** en rechute ou réfractaire après autogreffe et traitement par brentuximab vedotin, ou inéligibles à la greffe et après échec de traitement par BV. L'étude pivot **KEYNOTE-087** (133), phase II ouverte non contrôlée, évaluait ainsi chez ces patients le pembrolizumab. Le taux de réponse globale, critère principal, était de 68,0 %. De manière similaires à Opdivo®, Keytruda® s'est vu attribué par la Commission de la transparence de la HAS un niveau d'ASMR V (absence d'amélioration). Sa place dans la stratégie est la même que nivolumab, à savoir comme un traitement de recours, ayant sa place en 4<sup>ème</sup> ligne ou plus (134).

### d. Le carcinome de Merkel

L'avélumab (**Bavencio®**), des laboratoires Merck, est un anticorps monoclonal humain ciblant le PD-L1, limitant ainsi les effets inhibiteurs de sa liaison avec PD-1.

Il a obtenu une autorisation de mise sur le marché accordée par l'EMA le 18 septembre 2017, dans le traitement du **carcinome à cellules de Merkel**, un cancer cutané d'origine



neuroendocrine, rare (environ 0,75 pour 100 000 personnes-années) mais en nette augmentation. C'est un cancer très agressif, dont le pronostic, notamment dans les formes avancées, est très sombre (taux de survie à 5 ans entre 0 et 18 %). Cette autorisation a été appuyée par l'étude **EMR100070-003** (135), une étude de phase II monobras évaluant l'avélumab dans le traitement du carcinome à cellules de Merkel métastatique, en première et en deuxième ligne de traitement, de façon ouverte et non contrôlée. Le taux de réponse globale, critère primaire, était respectivement de 33,0 % et 62,1 % en 2<sup>ème</sup> ligne après chimiothérapie (88 patients) et en 1<sup>ère</sup> ligne (29 patients). L'avélumab était bien toléré et le profil de tolérance était cohérent avec les autres immunothérapies anti-PD1. Les EI de grade 3 concernaient 5 % des patients (lymphopénie, anomalies biologiques) et il n'y avait aucun grade 4. Il représente une nouvelle option dans ce cancer avancé, dont les réponses à la chimiothérapie étaient rarement durables (moins de 10 % à 6 mois).

#### e. Les cancers digestifs

Le développement de l'immunothérapie dans les cancers digestifs est tardif comparé aux autres tumeurs, et à ce jour, aucune molécule n'est indiquée dans ces tumeurs en Europe. Une des premières preuves a été apportée dans les **cancers colorectaux** (CCR), et particulièrement dans les tumeurs dites **MSI** (*MicroSatellite Instability*), c'est à dire présentant une instabilité microsatellitaire (136). Représentant 15 % des cancers colorectaux (5 % dans des CCR métastatiques), cette instabilité, associée à une accumulation de mutations pouvant favoriser la cancérogenèse, est liée à l'inactivation du système de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR, *Mismatch Repair*). L'immunogénicité de ces tumeurs en ferait des bons candidats à l'immunothérapie anti-tumorale.

Le **pembrolizumab** a ainsi été évalué dans une étude de phase II (**MK-3475**), chez 41 patients présentant un carcinome métastatique MSI ou non MSI (MSS). Le taux de réponse était significativement amélioré dans les tumeurs MSI comparé aux tumeurs non MSI (40 % *versus* 0 %), tout comme la survie sans progression et la survie globale (médianes non atteintes pour les tumeurs MSI *versus* 2,2 et 5,0 mois pour les tumeurs non MSI). Dans une autre étude, le **nivolumab** a également montré des résultats intéressants dans l'étude de phase II **CHECKMATE-142**, avec un taux de réponse globale de plus de 30 % (137). D'autres études sont en cours, comme l'étude **PRODIGE 54**, phase III comparant l'**avélumab** à la chimiothérapie en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement, ou l'étude **KEYNOTE-177**, phase III comparant le **pembrolizumab** à la chimiothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne.

Dans les autres cancers gastro-intestinaux, les résultats sont encore plus préliminaires. Dans le **cancer de l'estomac ou œsogastrique**, le **pembrolizumab** et le **nivolumab** ont été

étudiés après échec de la chimiothérapie, en monothérapie ou en association. Dans l'étude de phase Ib **KEYNOTE-012** (39 patients inclus), le pembrolizumab a montré une activité anti-tumorale, avec 22 % de taux de réponse globale (138). Le nivolumab, en association à l'ipilimumab, a également montré des résultats d'efficacité intéressants (étude **CHECKMATE-032**), avec des taux de réponse globale de l'ordre de 20 % également (139).

Les résultats d'une première étude de phase III positive ont été rapportés fin 2017. L'étude asiatique **ATTRACTION-2** (140), évaluait ainsi le nivolumab chez des patients atteints de cancers avancés gastriques ou de la jonction œsogastrique, en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement ou plus. La survie globale médiane était améliorée : 5,26 mois *versus* 4,14 mois dans le groupe placebo. Le taux de réponse globale était de 11 % *versus* 0 %. Le nivolumab pourrait ainsi devenir une nouvelle option chez ces patients lourdement traités et au pronostic très sombre. Les **carcinomes hépatocellulaires** avancés, cancers de mauvais pronostic et dont un seul traitement avait démontré une efficacité jusqu'à présent (le sorafenib), ont également fait l'objet d'étude, comme le montre l'essai de phase I/II **CHECKMATE-040** (141), essai le plus probant. Dans cette étude, le taux de réponse était de l'ordre de 15 à 20 %, que l'étiologie soit virale ou non et que les patients aient été traités par sorafenib ou non. Ces résultats marquent une avancée importante dans la prise en charge de ces tumeurs digestives.

A ce jour, une seule autorisation a été délivrée aux Etats-Unis, en mai 2017, dans le traitement des tumeurs MSI, sans distinction de localisation tumorale, en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement (142).

#### f. Les cancers féminins

Le **cancer du sein**, premier cancer féminin avec 59 000 nouveaux cas en 2017, bien que démontrant aujourd'hui d'excellents taux de survie, n'en reste pas moins un cancer qui tue, avec plus de 11 000 décès annuels. Un de ses sous-types notamment, le cancer du sein triple négatif, c'est à dire n'exprimant ni récepteurs hormonaux ni HER2, constitue une situation particulièrement défavorable, marquée par une tumeur agressive pour laquelle nous ne disposons actuellement pas de thérapie ciblée et répondant de façon moindre aux chimiothérapies. Ce sous-type représente environ 20 % de tous les cancers du sein.

Considéré auparavant comme moins voire peu immunogène comparé aux tumeurs typiquement immunogènes tels que le mélanome et le cancer du rein, des données prouvent aujourd'hui que la situation du cancer du sein n'est pas si claire que cela. Tout d'abord, l'infiltration lymphocytaire dans le stroma, présente dans plus de 70 % des cancers du sein, a été démontrée comme jouant un rôle important dans le pronostic. Les cancers « triple négatif »

notamment, présentent une infiltration tumorale lymphocytaire supérieure aux cancers exprimant les récepteurs hormonaux. Par ailleurs, un niveau élevé d'infiltration dans ces cancers « triple négatif », a été corrélé à un pronostic meilleur et à une meilleure réponse aux traitements de chimiothérapie (143). Les voies PD1-PD-L1 ont également été étudiées. L'expression de PD-L1, hétérogène dans le cancer du sein, semble corrélée à la présence de lymphocytes T infiltrants, ainsi qu'à la présence de facteurs de mauvais pronostic (tels que le caractère « triple-négatif »). C'est dans ce contexte qu'ont été étudiés les premiers inhibiteurs de « checkpoint » immunitaires.

Parmi les résultats préliminaires les plus notoires, on peut retenir l'étude de phase IB multi-cohorte **KEYNOTE-012**, ayant évalué le pembrolizumab en monothérapie chez des patientes atteintes de cancer du sein « triple négatif » avancé lourdement pré-traités (144). PD-L1 était exprimé dans plus de 58 % des tumeurs. Chez les 27 patientes évaluables, le taux de réponse globale était de 18,5 % (3,7 % de réponse complète) et le taux de contrôle de la maladie de 25,9 %. Ce taux de réponse globale était de même ordre de grandeur que celui observé dans les cancers gastriques ou dans les cancers de la tête et du cou. Ces taux de réponse et les premiers chiffres de survies associés (SSP à 6 mois de 25 % et SG à 6 mois de 67 %), tendent à supporter un bénéfice durable du pembrolizumab chez ces patientes. Compte-tenu du faible nombre de patientes, il n'était pas possible de conclure sur le rôle prédictif de l'expression de PD-L1.

Dans la continuité, l'étude de phase II **KEYNOTE-086** (145), a rapporté des taux de réponse globale relativement faible de 5,3 % dans la population globale et de 5,7 % dans le sous-groupe PD-L1 positif.

Récemment, un autre inhibiteur de « checkpoint » immunitaire, l'atézolizumab (anti-PD-L1), a démontré pour la première fois, dans l'étude de phase III **IMpassion130**, un bénéfice net de survie, en association à la chimiothérapie, en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement de cancers du sein localement avancés ou métastatiques non traités (146). Associé au nab-paclitaxel, l'atézolizumab a amélioré la survie sans progression (7,2 *versus* 5,5 mois), avec un effet encore plus important chez les patientes exprimant PD-L1 (7,5 *versus* 5,0 mois). Le gain de survie globale était encore plus important (21,3 mois *versus* 17,6 mois dans la population globale, et 25,0 *versus* 15,5 mois dans le sous-groupe exprimant PD-L1). Ces résultats significatifs ouvrent ainsi de nouvelles perspectives dans ces cancers de mauvais pronostic.

L'immunothérapie est également évaluée dans d'autres sous-types de tumeur. Le pembrolizumab notamment, a été étudié, dans l'étude **KEYNOTE-014** (ou PANACEA), en

association au trastuzumab, chez des patients atteintes d'un cancer du sein avancé HER2+ résistant au trastuzumab (147), au cours de laquelle il a montré un taux de réponse globale de 15 % et un taux de contrôle de la maladie de 25 % (aucune réponse chez les patients PD-L1 négatives).

Les inhibiteurs, sont également à l'étude en situation précoce des cancers du sein.

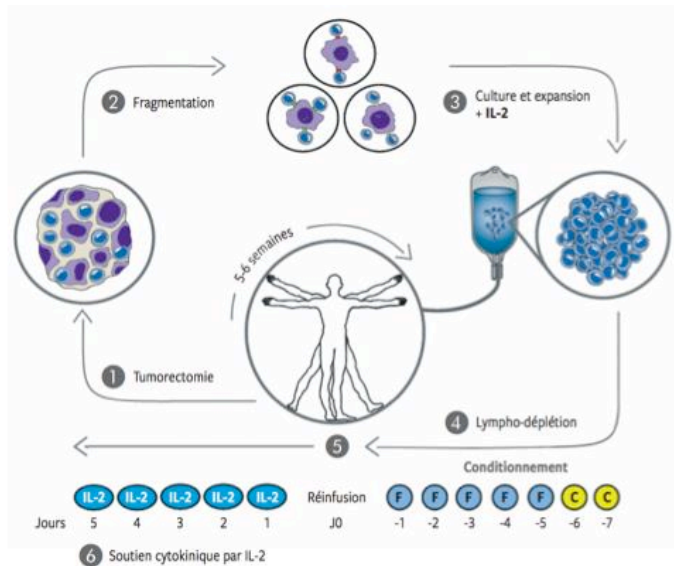
#### 4. Le transfert adoptif de lymphocytes T

Le transfert cellulaire adoptif est une immunothérapie anticancéreuse cellulaire consistant à collecter les lymphocytes T (acteur majeur de l'immunité anti-tumorale) d'un patient ou d'un donneur, à les sélectionner, les modifier, les amplifier, les activer *ex vivo* puis à les (ré) administrer au patient, potentiellement après un conditionnement lymphodéplétant et en association avec des agents stimulants le système immunitaire. Ce traitement consiste ainsi à exploiter et potentialiser l'efficacité et la spécificité naturelle des lymphocytes T intra-tumoraux.

Historiquement, les premiers résultats significatifs ont été obtenus lors d'essais menés par Rosenberg il y a une trentaine d'années, dans le mélanome, en utilisant des lymphocytes T infiltrants (TIL) autologues. Chez des patients atteints de mélanome métastatique, les lymphocytes T, issus de prélèvements tumoraux, étaient mise en contact *ex vivo* avec un facteur de croissance (l'interleukine-2, découverte quelques années auparavant), dans le but de les amplifier, avant de les réinjecter en grande quantité chez le patient, en association avec l'administration d'interleukine-2, dans le but d'amplifier et d'améliorer leur survie *in vivo* après l'injection (148). Les résultats étaient alors spectaculaires, avec un taux de réponse objective de 34 % chez ces patients contre seulement la moitié (17 %) pour les patients recevant uniquement de l'IL-2 (149). Malheureusement, un des défauts de ce protocole était la faible persistance des lymphocytes *in vivo*, avec une disparition quasi-totale dans le sang quelques jours seulement après l'injection.

Un progrès important a alors lieu en 2002, avec la démonstration du bénéfice de l'ajout d'un conditionnement lymphodéplétant, administré avant le transfert adoptif (Figure 24).

Figure 24 : Etapes du transfert adoptif de lymphocytes T



1. Exérèse chirurgicale d'une lésion métastatique, de 1-2 cm de diamètre. 2. Fragmentation de la tumeur à des pièces de 1-3 mm<sup>3</sup>. 3. Mise en culture des lymphocytes extraits et expansion en IL-2. 4. Chimiothérapie lympho-déplétive à base de cyclophosphamide (C) sur 2 jours et fludarabine (F) sur 5 jours. 5. Réinfusion de TIL à J0. 6. Administration de l'IL-2 haute dose 3 x/jour, pour une durée variable selon la tolérance clinique et le protocole choisi.

Ce conditionnement, généralement basé sur une association de chimiothérapie à base de cyclophosphamide, permet en effet de favoriser l'expansion et la survie des cellules transférées, se traduisant par une amélioration significative du taux de réponse objective (50 %). Bien que le mécanisme expliquant l'apport de la lymphodéplétion ne soit pas complètement connu, on sait que le conditionnement permet d'éliminer les LT régulateurs et les lymphocytes endogènes normaux, qui entrent en « compétition » avec les lymphocytes T transférés vis-à-vis de certaines cytokines tels que l'IL7 et l'IL15. La lymphodéplétion favoriserait également l'apparition de cytokines telles que l'IL15 dans la circulation, promouvant l'expansion des LT transférés en l'absence de LT endogènes (150). Bien qu'efficace, le conditionnement est intense et apporte son lot de toxicités, limitant son utilisation chez un certain nombre de patients. Une autre limitation de transfert de TIL est constituée par la disponibilité des pièces chirurgicales, qui doivent être d'une taille suffisante.

C'est ainsi que les avancées en termes d'ingénierie génétique et cellulaire ont permis le développement de deux nouvelles approches, destinées à fournir les cellules immunitaires périphériques de spécificité anti-tumorale : les **TCR transgéniques** (récepteurs des lymphocytes T transgéniques) et les **CAR** (récepteurs antigéniques chimériques).

### a. Les TCR transgéniques

Cette approche consiste à modifier génétiquement le TCR de lymphocytes T autologues, avant de les réinjecter au patient. Cette technique de thérapie génique peut être résumée en plusieurs étapes (148) :

- **Sélection et isolement d'un clone de lymphocyte T** présentant une grande affinité pour l'antigène ciblé, soit provenant de patients ayant obtenu une rémission de leur cancer et donc possédant des lymphocytes « efficaces », soit issu de modèles murins immunisés avec un antigène tumoral.
- **Isolement des différentes chaînes** (alpha et bêta) **du TCR** du lymphocyte T sélectionné et **transfert du gène** dans un vecteur d'expression par clonage moléculaire (soit un lentivirus ou un Y-rétrovirus)
- **Introduction du vecteur dans les lymphocytes** du patient, après stimulation de leur croissance *ex vivo*, aboutissant à l'expression du TCR d'intérêt, qui possède une forte affinité pour la cible antigénique.

Bien que les TCR transgéniques aient démontré quelques résultats significatifs dans plusieurs essais cliniques, il subsiste des inconvénients, dont principalement l'expression souvent trop faible du TCR sur les lymphocytes. Cette sous-expression peut en partie être expliquée par l'appariement indésirable des chaînes du TCR transgénique avec des TCR endogènes, qui perturbe la spécificité antigénique du TCR d'intérêt. Ces mésappariements peuvent également conduire à des réactions d'auto-immunité, avec des lymphocytes T ciblant les cellules du soi. De plus, les TCR transgéniques sont restreints à un phénotype de CMH donné (HLA spécifiques). Leur utilisation est donc limitée aux patients exprimant le CMH reconnu par le TCR.

### b. Les CAR T-cells

Cette méthode alternative aux TCR transgéniques, appelé **CAR** pour *chimeric antigen receptor*, (et CAR T-cells, pour les lymphocytes T portant ce récepteur), consiste à modifier génétiquement les lymphocytes T autologues en leur faisant exprimer un récepteur antigénique chimérique, c'est à dire créé artificiellement par génie génétique. Contrairement aux TCR transgéniques, les CAR ne sont pas restreints à un HLA donné, et peuvent donc être utilisés sur une plus large proportion de patients.

La structure des CAR peut être découpée en 3 grandes parties (Figure 25) :

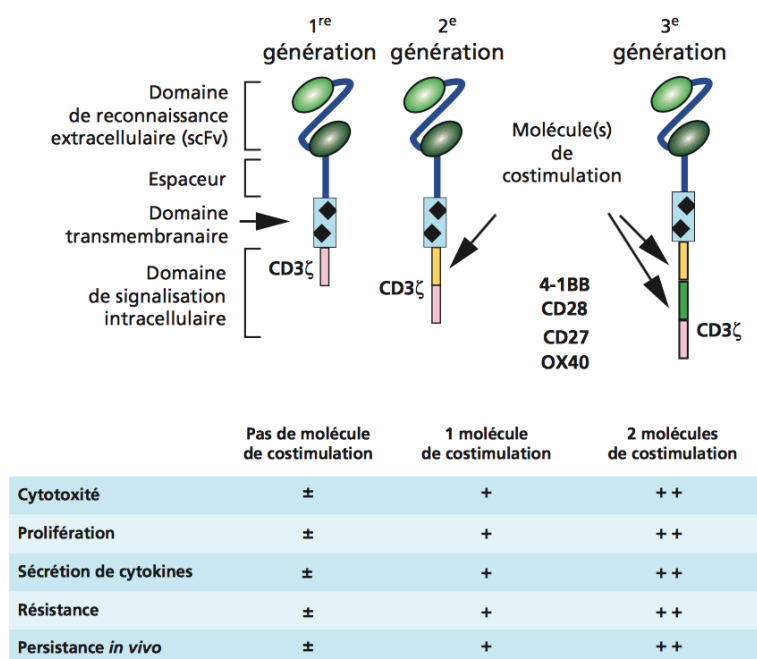
- le domaine extracellulaire, correspondant aux parties variables d'un anticorps et responsable de la reconnaissance et de la liaison spécifique à un antigène donné, comme par exemple la protéine CD19, exprimé par les lymphocytes B et constituant une cible dans les hémopathies à cellules B,
- le domaine transmembranaire,
- le domaine intracellulaire, composée d'un domaine de signalisation CD3zeta, qui correspond à la portion intracytoplasmique classique du TCR et est responsable du déclenchement des fonctions effectrices des lymphocytes T, avec notamment la sécrétion de cytokines et la lyse des cellules tumorales.

Cette structure hybride associe ainsi la spécificité d'un anticorps (LB) aux fonctions cytotoxiques du LT.

La **première génération de CAR T-cells** ainsi conçue, bien qu'ayant montré certains résultats prometteurs chez des modèles murins, était associée à une persistance courte des cellules après injection et à une perte rapide des fonctions (et donc des résultats cliniques décevants), expliquée par une activation souvent incomplète, avec des LT devenant anergiques (148). De plus, l'administration des CAR T-cells se devait d'être locale pour espérer obtenir une réponse. Une première solution ayant pour but d'augmenter la persistance *in vivo* et donc l'efficacité, a été trouvée en utilisant spécifiquement des lymphocytes T mémoires spécifiques de virus latents, ces derniers étant stimulés de manière permanente. C'est ainsi que Rossig *et al.* ont transduit un CAR dans des LT spécifiques de l'EBV (151), constituant les prémices des premiers succès thérapeutiques, décrits à la fin des années 2000 dans le neuroblastome pédiatrique (152).

En réponse au phénomène l'activation incomplète des CAR T-cells, une **deuxième génération** de CAR T-cells a vu le jour, avec l'ajout d'une molécule de co-stimulation (telle que CD28 ou 4-1BB (CD127)) sur le domaine de signalisation intracellulaire (Figure 25). C'est ainsi que les résultats d'efficacité ont été largement améliorés dans les modèles précliniques, grâce à l'amélioration de la prolifération et de la survie des LT, se traduisant par l'augmentation du pouvoir cytotoxique et à une persistance plus longue des lymphocytes *in vivo*.

Figure 25 : Représentation schématique des 3 générations de CAR



Dans la continuité, la **3<sup>ème</sup> génération** de CAR T-cells, résulte quant à elle de l'ajout de deux molécules de co-stimulation, pouvant associer CD28, 4-1BB ou encore OX40, et a permis de gagner encore en efficacité anti-tumorale.

Les CAR T-cells aujourd'hui sont autologues, c'est à dire qu'ils sont fabriqués à partir des lymphocytes prélevés sur le patient lui même, permettant de ne pas se confronter aux phénomènes de rejet de greffe. Cependant, dans certains cas, les patients atteints d'hémopathies malignes ont reçu précédemment une allogreffe. Aussi, la génération de CAR T-cells est alors réalisée à partir de ces cellules provenant d'un donneur sain. Des CAR T-cells allogéniques sont actuellement en développement (153). Le principal inconvénient est l'association d'un risque de rejet et de réaction du greffon contre l'hôte (GvH).

A ce jour, 2 traitements ont été autorisés, aux Etats-Unis puis en Europe, avec des indications en hématologie.

- le tisagenlecleucel (Kymriah®) produit par la firme Novartis, ayant obtenu son AMM en août 2017 aux Etats-Unis et un an plus tard en Europe,
- l'axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) produit par la firme Kite, ayant reçu son AMM en octobre 2017 aux Etats-Unis et en août 2018 en Europe.



- le **tisagenlecleucel** (154)

- Il s'agit d'un traitement par CAR T-cells autologues de deuxième génération ciblant le CD19, dont le CAR est doté d'une molécule de co-stimulation 4-1BB (CD137), possédant à ce jour deux indications :
  - La première est le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) réfractaires ou en rechute (2<sup>ème</sup> ligne ou plus) chez les enfants et jeunes adultes (jusque 25 ans),
  - La seconde est le traitement des lymphomes diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaires, après 2 lignes de traitement ou plus, chez les patients adultes.

Les **LAL** sont les leucémies aiguës les plus fréquentes chez l'enfant (80 % des LAL), chez lesquels elles sont le cancer le plus fréquent, représentant environ 900 cas en France en 2012 (avec un pic d'incidence autour de 3-5 ans). Bien que les taux globaux de guérisons chez ces patients soient d'environ 80 % actuellement, le pronostic des LAL en rechute ou réfractaires est beaucoup plus sombre. En effet, le taux de rémission à 3 ans chez ces patients est d'environ 15 %.

C'est dans ces LAL de l'enfant en rechute ou réfractaires que le tisagenlecleucel a été étudié au travers de l'essai **ELIANA** (155). Dans cette phase II ouverte non contrôlée multicentrique, 63 patients ont reçu le traitement (une administration) et étaient évaluable. Le taux de rémission globale à 3 mois (critère principal) était de 82 %, avec un taux de rémission complète à 60 %, et une durée de rémission non atteinte. Concernant la survie globale (critère secondaire), elle était de 76 % à un an (90 % à 6 mois). Ces rémissions, durables, représentent ainsi une avancée majeure dans cette population à haut risque de LAL de l'enfant et du jeune adulte en rechute ou réfractaires. Le profil de tolérance du tisagenlecleucel, était marquée par des événements de grade 3 ou 4 chez près de 3 patients sur 4, ainsi que par des syndromes de relargage de cytokines (77 %) et des événements neurologiques (40 %), caractéristiques de ce type de traitement par CAR-T cells.

Le **lymphome B diffus à grandes cellules** est un lymphome agressif, représentant en France environ 30 % des lymphomes. Bien qu'elle se soit améliorée ces dernières années, la survie reste mitigée, elle est d'environ 60 % à 5 ans. Les rechutes, qui dépendent des facteurs pronostiques, varient entre 10 et 40 %. Le pronostic est d'autant plus sombre chez ces patients ou chez les patients réfractaires. Ces derniers présentent souvent des réponses faibles aux traitements suivants, et leur survie après échec d'un traitement de rattrapage n'est que de 23 % à 1 an (médiane de survie de 4 mois environ) (156).

Dans le LDGCB, Kymriah® a été évalué dans l'étude **JULIET** (157), dont la première analyse a été présentée au congrès de l'ASH 2017. Dans cet essai de phase II ouvert, simple bras multicentrique, 68 patients atteints de LDGCB en rechute ou réfractaires et ayant reçu au moins deux lignes de traitement antérieur, ont reçu le traitement et étaient évaluable. Le taux de réponse globale était de 50 %, avec un taux de réponse complète de 32 %.

A ce jour, Kymriah® a reçu un avis favorable du Comité des Médicaments à Usage Humain (CMUH ou CHMP pour Committee for Medicinal Products for Human Use) de l'agence européenne du médicament début juillet 2018, prérequis à la décision d'autorisation de la Commission européenne, qu'il a récemment obtenu, en août 2018.

- **l'axicabtagene ciloleucel (158)**

- Il s'agit d'un traitement par CAR T-cells autologues de deuxième génération ciblant le CD19, dont le CAR est doté d'une molécule de co-stimulation CD28, possédant à ce jour une indication :
  - Le traitement des LDGCB réfractaires ou en rechute, après 2 lignes de traitement ou plus, chez les patients adultes, incluant le LDGCB non spécifié, le lymphome primitif du médiastin à cellules B, le lymphome B de haut grade et le LDGCB par transformation d'un lymphome folliculaire.

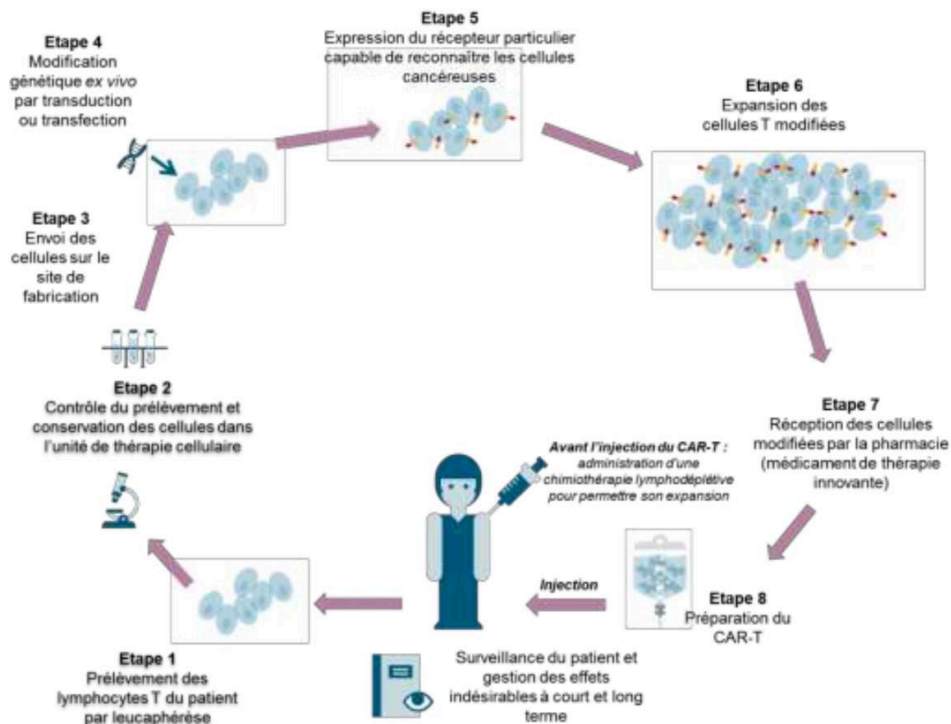
L'autorisation du Yescarta® s'est basée sur l'étude **ZUMA-1**, essai de phase I/II simple bras, ouverte, multicentrique, ayant évalué l'axicabtagene ciloleucel chez 111 patients (159). Le taux de réponse globale était de 82 % avec un taux de réponse complète de 54 %, et une survie à 18 mois de 52 %. Les toxicités incluaient des syndromes de relargage cytokiniques (93 %) et des événements neurologiques (64 % avec 28 % de grade 3 ou plus) notamment. Yescarta® a reçu récemment son AMM européenne (août 2018).

Ces succès en hématologie ont rapidement poussé les chercheurs à étendre l'utilisation des CAR T-cells dans les **tumeurs solides**. Les premières localisations évaluées ont été le CBNPC, le mésothéliome pleural malin, le carcinome à cellules rénales ainsi que dans le glioblastome ou encore le cancer de l'ovaire (160). Les premiers résultats ont néanmoins été moins spectaculaires que dans les hémopathies bien que prometteurs. Plusieurs problèmes ont été identifiés. En premier lieu, le manque de cibles efficaces tels que CD19 (la plupart des antigènes étant exprimée de façon plus ou moins importantes également dans les tissus sains), le microenvironnement tumoral immunosuppresseur des tumeurs solides, délétères

pour les cellules T administrées, ainsi que l'hétérogénéité des tumeurs solides. Les recherches sont encore précoces (160).

La **production** des CAR T-cells autologues, toute particulière, peut être décrite en 8 étapes (Figure 26).

Figure 26 : Processus de fabrication des CAR T-cells autologues



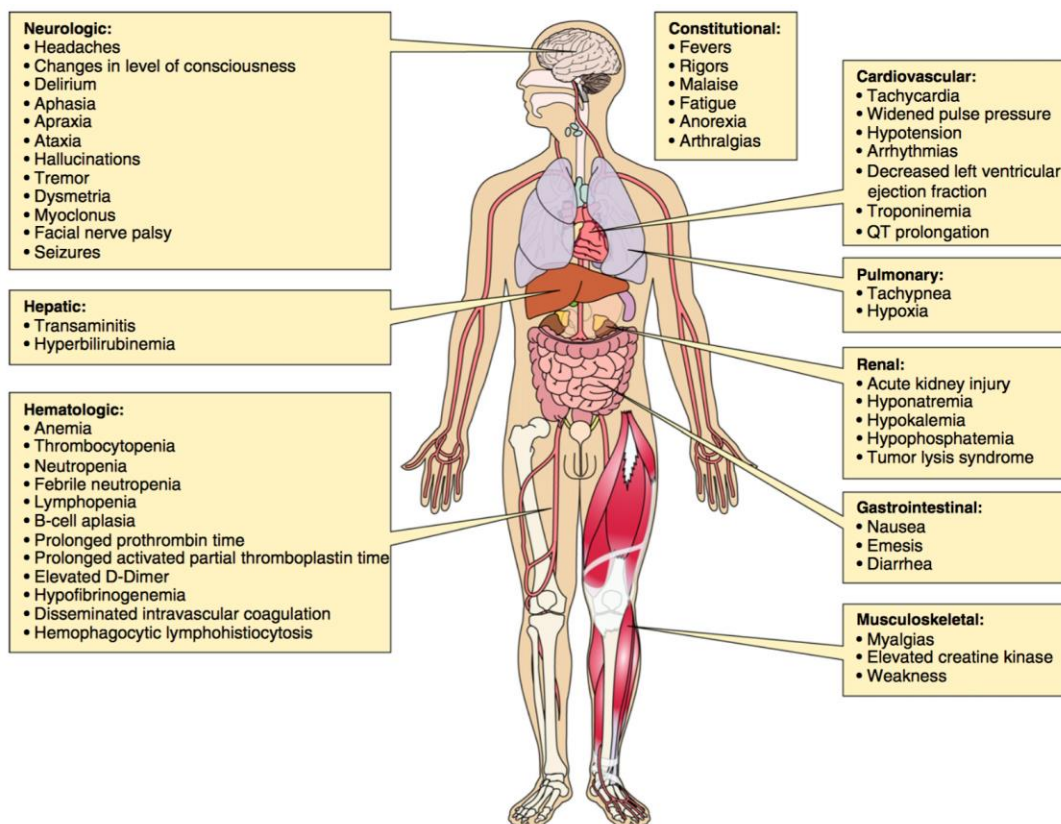
Comme tout traitement, les CAR T-cells ne sont pas dénués d'effets secondaires et leur grande efficacité doit être mise en balance avec leurs toxicités, parfois graves. En effet, les premiers essais ont fait émerger différents types d'événements indésirables, souvent nouveaux, parfois létaux, qu'il convient aujourd'hui d'appréhender.

Un des principaux types d'événements indésirables est lié au **syndrome de relargage de cytokines** (ou CRS pour *cytokine release syndrom*). Ce syndrome fréquent (50 à 100 % avec 2 à 50 % de cas sévères), se traduit par une forte toxicité aiguë, pouvant impacter de nombreux organes (Figure 27), et conduisant très souvent à l'hospitalisation en service de soins intensifs. La fièvre constitue souvent le premier symptôme, dont l'apparition peut être plus ou moins rapide, de quelques heures à plus d'une semaine après l'injection des CAR T-cells. Elle s'accompagne souvent de raideurs, malaise, céphalées, myalgies, arthralgie et anorexie,

nausées, tachycardie, ou encore hypotension. Ce syndrome de relargage de cytokines est en fait une activation du système immunitaire résultant en une production et une libération accrue de cytokines inflammatoires (161). Ces cytokines peuvent être directement produites par les CAR T-cells administrées, ou bien être produites par d'autres cellules immunitaires, telles que les macrophages, en réponse aux cytokines produites par les CAR T. De nombreuses cytokines ont été observées comme étant fortement augmentées chez les patients recevant des CAR T, elles incluent l'interleukine 6, l'interféron gamma, le TNF, l'IL2, l'IL8 ou encore l'IL10.

Malheureusement, la prédiction de ces toxicités est difficile. En effet, dans certains cas, la sévérité des toxicités était corrélée à l'augmentation de certaines cytokines en particulier (ex. TNF ou encore IL6), dans d'autres elle était plutôt corrélée à la charge tumorale (une forte masse tumorale étant associée à plus d'événements, plus graves). De plus, il est difficile voire impossible de monitorer, dans la pratique clinique, les taux de cytokines sériques en temps réel.

**Figure 27 : Toxicités du syndrome de relargage des cytokines par système d'organes**



Un autre type d'événements indésirables est constitué par les **toxicités neurologiques**. D'une incidence variable (de 0 à 50 % dans les études) (162). Ces événements regroupent : céphalées, confusion, des altérations de la vigilance, hallucinations, tremblements, dysphasie, épilepsie, ataxie ou encore apraxie, entre autres. Egalement potentiellement graves, elles peuvent par exemple nécessiter l'intubation et la ventilation mécanique en cas de défaillance respiratoire. Les mécanismes physiopathologiques de ces neuro-toxicités ne sont à ce jour pas précisément connus, mais elles sembleraient être liées à l'élévation des taux de cytokines (161). Néanmoins, il est important de noter qu'elles peuvent apparaître tantôt de manière concomitante au syndrome de relargage de cytokine, tantôt après sa résolution.

Un autre type d'événements indésirables notables est la **reconnaissance dite « on target/off tumor »**, responsable de réactions d'auto-immunité. Elle correspond à la reconnaissance par le CAR T-cell d'un antigène présent également sur les cellules saines. En effet, si l'antigène ciblé est également exprimé par les cellules saines, ces dernières peuvent être lésées, comme c'est le cas des lymphocytes B, portant l'antigène CD19, qui se retrouvent déplétés sous l'action des CAR T-cells anti-CD19. Ce phénomène peut ainsi se traduire dans ce cas par une aplasie des cellules B. Un exemple historique dans le développement de ces thérapies est apparu chez un patient traité par des CAR T ciblant l'antigène HER-2/neu, qui développa une défaillance respiratoire rapide et des dysfonctions multi-organes entraînant son décès, qui fut attribué à l'effet du traitement sur les tissus pulmonaires sains exprimant cet antigène (163). Malheureusement, la plupart des antigènes ciblés actuellement sont présents à la fois sur les cellules tumorales et sur certaines cellules saines. Toutefois, les CAR T-cells aujourd'hui autorisés aux USA et ciblant le CD19, n'ont été responsables que de toxicités qualifiées d'« acceptables », en relation avec ce phénomène (aplasies B résolues en pratique clinique) (164).

## VI. Défis et perspectives de l'immuno-oncologie

### 1. Défis

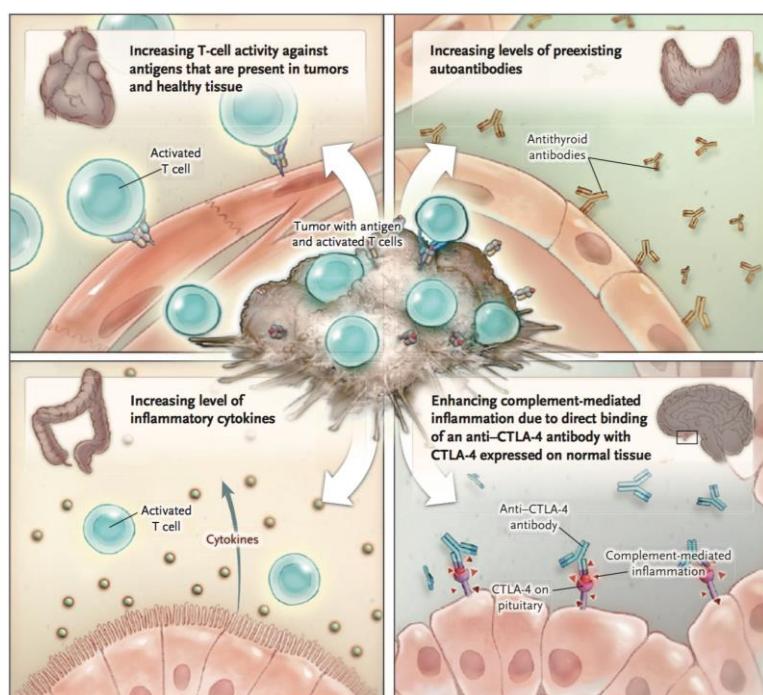
#### a. Faire face aux nouveaux types de toxicité

Les immunothérapies constituent un changement de paradigme dans la prise en charge des cancers, comme en témoigne leur développement considérable, que ce soit en terme de molécules en développement ou en termes d'indications thérapeutiques autorisés ou à l'étude. Ce déploiement rapide et exponentiel, s'appuie sur les résultats impressionnants de ces nouveaux agents, associant une efficacité globalement supérieure aux traitements standards

et une tolérance bien meilleure, comparativement à la chimiothérapie en particulier. Cette balance bénéfice-risque est ainsi considérée comme très en faveur de leur utilisation. Néanmoins, les inhibiteurs de « checkpoint » immunitaires, qui vont faire l'objet de ce chapitre, ne sont pas dénués d'effets secondaires, et ont démontré des toxicités de type immunologique lors de leur évaluation. En effet, en agissant directement sur le système immunitaire, le blocage des points de contrôle immunitaires peut favoriser le développement de manifestations auto-immunes variées, qui représentent de nouveaux types de toxicités pour les cliniciens prenant en charge les cancers. Il convient pour ces derniers d'apprendre à les identifier et à les prendre en charge de manière optimale. En particulier, la diversité de leur nature implique une prise en charge pluridisciplinaire pouvant requérir, au-delà de l'oncologue, une multitude de médecins spécialistes d'organe tels que le gastro-entérologue, le dermatologue, l'endocrinologue, le cardiologue, le rhumatologue, le neurologue, ou encore l'interniste.

Ces événements indésirables immunologiques peuvent ainsi théoriquement toucher tous les organes. Leur physiopathologie précise n'est pas connue mais ils sembleraient être liés au rôle majeur des « checkpoints » immunitaires dans le maintien de l'homéostasie immunologique (165). Le CTLA-4 par exemple, inhibe la réponse immunitaire notamment par l'atténuation de l'activation lymphocytaire au début de la réponse immunitaire (au niveau des ganglions). Le PD-1 inhibe quant à lui les lymphocytes T plus tard dans la réponse immunitaire (au niveau des tissus périphériques). Les modèles murins ont par ailleurs démontré que les déplétions en CTLA-4 et en PD-1 n'induisaient pas les mêmes toxicités. Dans le premier cas, les souris décèdent de lymphoprolifération, dans le deuxième cas, les réactions auto-immunes sont plus limitées et variables, avec par exemple des arthrites ou des cardiomyopathies (166). En clinique, ceci s'est traduit par des profils de toxicités différents entre les anti-CTLA-4 et les anti-PD1 (les premiers étant souvent associés à des toxicités plus sévères) (167). Différents mécanismes physiopathologiques ont été proposés (Figure 28).

Figure 28 : Mécanismes sous-jacents des toxicités immunologiques

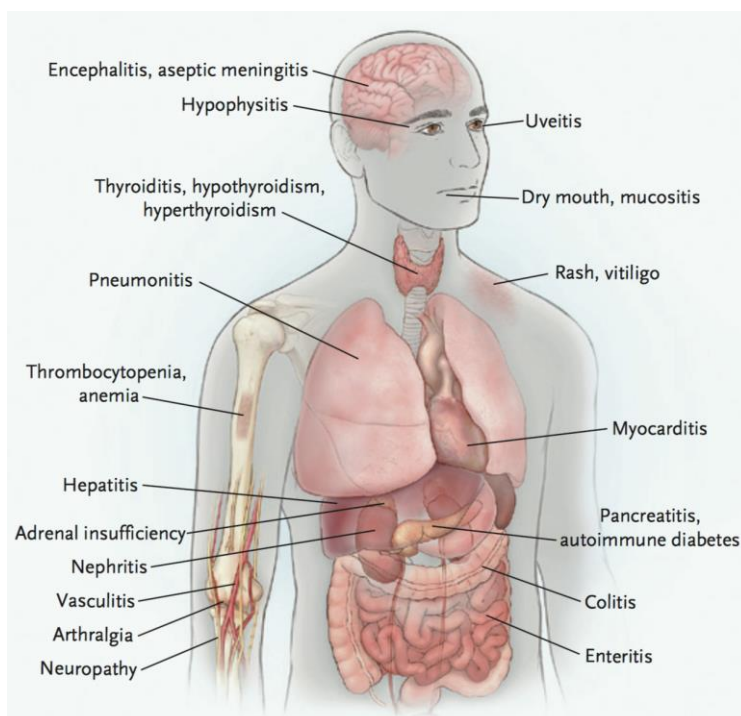


Ces événements indésirables immunologiques sont fréquents avec les inhibiteurs de checkpoint, concernant jusqu'à 90 % des patients traités par anti-CTLA-4 et jusqu'à 70 % des patients traités par anti-PD1 ou anti-PD-L1 (165). La majeure partie de ces événements se développe dans les premières semaines ou les premiers mois après le début de traitement et sont résolutifs par une prise en charge adaptée, faisant souvent appel aux corticoïdes (166). Il est important de noter qu'ils peuvent néanmoins apparaître à tout moment, y compris après l'arrêt du traitement, à long terme.

Les **événements indésirables (EI) dermatologiques** représentent les EI immunologiques les plus fréquents, que ce soit avec les anti-CTLA-4 ou les anti-PD1. Ils incluent des rashes, prurits, mucosites ou encore des érythèmes et vitiligo (168). Les **EI digestifs** sont également des EI fréquents, particulièrement avec la anti-CTLA-4. Ils incluent notamment des diarrhées, présentes chez 30 à 40 % des patients traités par anti-CTLA-4, avec environ 10 % de grade 3-4, et des colites (77). Des **troubles hépatiques** peuvent également apparaître, comme les hépatites, chez 2 à 9 % des patients traités par anti-CTLA-4 ou anti-PD-1/PD-L1 (168). Environ 5 à 10 % des patients recevant un inhibiteur de « checkpoint » immunitaire sont susceptibles de développer des **troubles endocriniens**. Parmi eux ont été observés des troubles thyroïdiens (hypothyroïdisme principalement mais également hyperthyroïdisme) ainsi que des troubles hypophysaires (hypophysites), pouvant concerner jusqu'à 10 % des patients. A noter également le développement de diabète de type 2 observés chez de rares patients. Des

**événements pulmonaires** sont également possibles, avec des pneumonies inflammatoires, potentiellement graves voire létales, retrouvées chez environ 1 % des patients traités par anti-PD-1/PD-L1 ou anti-CTLA-4 (169). En particulier, des pneumonies de grade 3 ou plus ont été retrouvées chez environ 5 % des patients traités pour un CBNPC par nivolumab ou pembrolizumab. D'autres événements étaient plus rarement observés. Avec les anti-CTLA-4 par exemple, des **troubles oculaires** (épisclérite, conjonctivite, uvéite) et des **troubles neurologiques** (syndrome de Guillain Barré, méningites lymphocytiques, neuropathies) étaient parfois retrouvés. Des polyarthrites ou des arthralgies étaient également rapportées chez 5 % des patients traités par un inhibiteur de « checkpoint » immunitaire (165). Des cas de lupus érythémateux ou de polymyalgie rhumatisale sont également apparus. Des **troubles rénaux**, rares, ont également été observés, de type insuffisance rénale et néphrite. Enfin, un événement d'apparence banale mais pouvant révéler d'autres troubles, était la **fatigue**, qui représente un des événements les plus fréquemment rapportés par les patients (168). En synthèse, les inhibiteurs de « checkpoint » immunitaire peuvent induire des toxicités dans tous les organes (Figure 29).

**Figure 29 : Vue d'ensemble des toxicités induites par les inhibiteurs de checkpoint**



Bien que les inhibiteurs de « checkpoint » immunitaire soient de manière globale très bien tolérés, ils peuvent être responsables d'événements indésirables potentiellement graves et/ou parfois irréversibles, dont les causes de survenue sont encore peu connues. L'identification de facteurs prédisposant à tel ou tel type d'événement demeure un enjeu important de leur



utilisation. Elle passera probablement par l'analyse des profils immunitaires précis des patients. Leur impact à long terme sur la qualité de vie des patients, parfois traités longtemps, sera également à évaluer dans le futur proche. De plus, la résolution de ces événements fait appel aux corticoïdes, dont on connaît les effets délétères à long terme, mais dont on ne connaît guère les effets sur l'efficacité des traitements. Une autre inconnue réside dans l'utilisation des immunothérapies chez les patients souffrants de maladie auto-immune, ces derniers ayant été exclus des essais cliniques. Le suivi à long terme des patients, a fortiori ceux traités longtemps, devra donc faire l'objet d'une attention particulière.

C'est dans ce contexte que différents outils ont été mis en place par différents centres français leaders, ayant pour objectif de mieux comprendre et encadrer l'utilisation des immunothérapies. Le centre de lutte contre le cancer Gustave Roussy, 1<sup>er</sup> centre de lutte contre le cancer en Europe, a notamment créé une organisation singulière incluant : la mise en place d'un **réseau de spécialistes** référents et une réunion de concertation pluridisciplinaire dédiée (**RCP ImmunoTox**). L'institut a également mis en place un registre de **pharmacovigilance** (REISAMIC, pour Registre des Effets Indésirables Sévères des Anticorps Monoclonaux Immunomodulateurs en Cancérologie), permettant de recenser et d'analyser les données relatives aux toxicités liées à l'immunité (170). Le dispositif **ImmuCare**, mis en place par les Hospices civils de Lyon (HCL), est un autre exemple de dispositif dédié à la gestion des toxicités des immunothérapies, intégrant notamment une plateforme de demande d'avis médicaux et un numéro de téléphone dédié aux professionnels de santé (171).

## **b. Prédire l'efficacité des traitements**

Les nouvelles immunothérapies, bien qu'ayant permis des résultats spectaculaires, n'ont pas la même efficacité chez tous les patients, avec une **variabilité importante des profils de réponses**, allant de réponses complètes durables pour certains patients, à l'absence totale de réponse pour d'autre. Les inhibiteurs de « checkpoint » immunitaires ont permis d'obtenir des taux de réponse allant de 10 à 40 % environ, ce qui signifie qu'une majorité de patients ne répond pas à l'immunothérapie. L'**identification de facteurs prédictifs** de réponse apparaît comme crucial pour distinguer les patients répondeurs et non répondeurs. Ainsi, la sélection des patients permettrait d'une part, de ne pas perdre de temps à traiter les patients non-répondeurs avec un traitement inefficace, de minimiser l'exposition des patients aux toxicités immunologiques potentiellement graves, mais également de réduire le poids économique des immunothérapies pour le système de santé.

Différents types de biomarqueurs prédictifs de réponse sont à l'étude. Parmi eux, le **biomarqueur PD-L1**, ligand de PD-1, a été une première piste explorée. Dès l'essai de phase I de nivolumab (169), mené chez des patients atteints de mélanome, de CBNPC, de carcinome rénal, de cancer de la prostate et de cancer colorectal, le niveau d'expression de PD-L1 par les cellules tumorales apparut comme un biomarqueur prédictif intéressant. Dans cette étude, un seuil fixé à 5 % d'expression de PD-L1 permit de stratifier les patients en deux sous-groupes : les tumeurs qualifiées de PD-L1-positives (PD-L1+) et celles qualifiées de PD-L1-négatives (PD-L1-), et dont les résultats étaient différents. Dans le sous-groupe PD-L1+, le taux de réponse était de 36 % (9 patients sur 25), contre 0 % dans le sous-groupe PD-L1-. On se rendit malheureusement vite compte lors des essais suivants que la capacité de prédiction des réponses pouvait varier fortement. Lors d'une méta-analyse regroupant une vingtaine d'essais, il a été montré que la réponse était corrélée à l'expression de PD-L1 dans certains types de tumeur mais pas dans d'autres (172). Ainsi, PD-L1 était prédictif dans le mélanome métastatique (avec un taux de réponse globale de 45 % pour les PD-L1+ contre seulement 27 % pour les PD-L1-) et dans le CBNPC non-épidermoïde (taux de réponse 29 % *versus* 11 %). Il n'était en revanche pas prédictif dans le CBNPC épidermoïde et dans le cancer du rein. Néanmoins, la prédictivité n'est pas parfaite, puisque certains patients PD-L-1 positifs ne répondent pas, et *a contrario* certains patients PD-L1-négatifs répondent au traitement. Il existe donc, au-delà d'une **variabilité inter-tumorale** apparente, une variabilité sur lesquels de nombreux facteurs semblent influencer (173)(174)(175) :

- La **non-standardisation de l'analyse de l'expression de PD-L1 en immunohistochimie** : différents seuils de positivité (à 1, 5 ou encore 10 %) ont été utilisés lors des études, tout comme des tests utilisant des anticorps différents, ne permettant pas une comparaison entre les essais.
- Le **moment de réalisation de la biopsie** : on sait que l'expression de PD-L1 peut varier au cours du temps, notamment avant ou après une première ligne de traitement.
- L'**hétérogénéité intra-tumorale** : le niveau d'expression peut être différent selon la zone de la tumeur biopsiée.

A ce jour, l'expression de PD-L1 conditionne l'accès au pembrolizumab dans le CBNPC : une expression d'au moins 50 % est requise pour la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement, et une expression d'au moins 1 % est requise en 2<sup>ème</sup> ligne.

D'autres marqueurs potentiels sont à l'étude. Parmi eux, les **TILs ou lymphocytes infiltrant la tumeur**. La présence de lymphocytes dans la tumeur est connue pour être associée à un meilleur pronostic dans de nombreuses tumeurs et semblerait également être un facteur

prédictif de réponse aux inhibiteurs de « checkpoints » immunitaires. Dans une étude de phase II réalisée chez des patients traités par ipilimumab pour un mélanome métastatique, l'augmentation de l'infiltrat lymphocytaire entre le début du traitement et 3 semaines après était corrélée à une meilleure réponse clinique (176). De la même manière avec le pembrolizumab, le taux de réponse était supérieur chez les patients présentant des échantillons tumoraux avant traitement, riche en LT CD8 péri- et intra-tumoraux (177). La spécificité de ce facteur ne semble pas idéal puisque la densité de LT CD8 serait associée dans certains cas à la progression tumorale (173). Enfin, de la même manière que pour PD-L1, ce biomarqueur tissulaire semble dépendre du site de biopsie et de son moment de réalisation.

Un autre biomarqueur à l'étude est la **charge mutationnelle**. Il a été démontré que les tumeurs dites immunogènes, c'est à dire reconnues par le système immunitaire, sont plus sensibles aux inhibiteurs de « checkpoint » immunitaires. L'immunogénicité est associée à la charge mutationnelle, c'est à dire au nombre de mutations somatiques présentes dans les cellules tumorales (178). La présence de mutations dans la tumeur génère des **néo-antigènes**, qui sont susceptibles d'être reconnus par le système immunitaire : plus il y a de mutations, plus la tumeur est immunogène et ainsi sensible à l'immunothérapie (174). Dans le mélanome et dans le CBNPC traités par ipilimumab et pembrolizumab respectivement, les résultats d'efficacité étaient d'autant meilleurs que la charge mutationnelle des tumeurs était importante (179) (180). Toutefois, il existe là encore des cas de patients avec une charge mutationnelle élevée et ne répondant pas à l'immunothérapie et inversement. Ainsi, la capacité d'une mutation à générer une réponse lymphocytaire est difficile à évaluer. Une tumeur avec peu de mutations, mais fortement immunogènes, pourrait générer une réponse plus importante qu'une tumeur fortement mutée mais avec des mutations peu immunogènes. Enfin, l'hétérogénéité néo-antigénique au sein d'une tumeur peut également influencer sur la capacité ou non à répondre au traitement. Enfin, une autre limite, est pour l'instant le coût important du séquençage d'exome complet, nécessaire à l'évaluation de la charge mutationnelle, qui n'est pas encore utilisé en routine.

Deux autres marqueurs potentiels également liés à la génomique des tumeurs sont : la présence d'une **déficiencia du système de réparation des mésappariements** (MMR, *mismatch repair*) et l'**instabilité des microsatellites** (MSI, *microsatellite instability*), qui sont associées à des charges mutationnelles élevées (181), et retrouvées dans les tumeurs digestives notamment. Opdivo® évalué dans les cancers colorectaux MSI, a dans ce cadre obtenu une autorisation par la FDA. Keytruda® a quant à lui été le premier traitement à obtenir une indication basée sur le profil génétique tumoral, en l'occurrence la présence de MSI ou dMMR, et non selon un organe particulier (182).

Le **sang périphérique** pourrait également constituer une source de biomarqueurs, au travers de l'analyse de différents paramètres, les **cellules immunitaires circulantes**. En effet, il a été démontré dans une étude évaluant l'ipilimumab, que la valeur initiale de certains composants était corrélée à une survie globale et une survie sans progression améliorée, comme : un nombre absolu de neutrophiles < 7500 par microlitre, un ratio neutrophiles/lymphocytes < 3, un nombre absolu de monocytes < 650 par microlitre, ou encore, un taux de lymphocytes > 10,5 % (183). Les modifications de ces paramètres sanguins suite au traitement ont également été associés aux résultats cliniques (comme la diminution du nombre de LT régulateurs FoxP3+) (184). D'autres constituants présents dans le sang sont également à l'étude, comme l'**ADN tumoral circulant** (ADNtc), ou encore les **cellules tumorales circulantes**. Il a par exemple été observé que l'ADNtc chez les patients atteints de CBNPC répondeurs au nivolumab, diminuait rapidement dans les quelques jours suivant la première administration du traitement (185). Ce facteur pourrait donc permettre de prédire les réponses avant l'évaluation radiologique et avant même la 2<sup>ème</sup> administration du traitement. La biopsie dite liquide représente un outil intéressant du fait de son caractère non-invasif, permettant des analyses potentiellement régulières, qui sont impossibles en pratique avec les biopsies tissulaires traditionnelles.

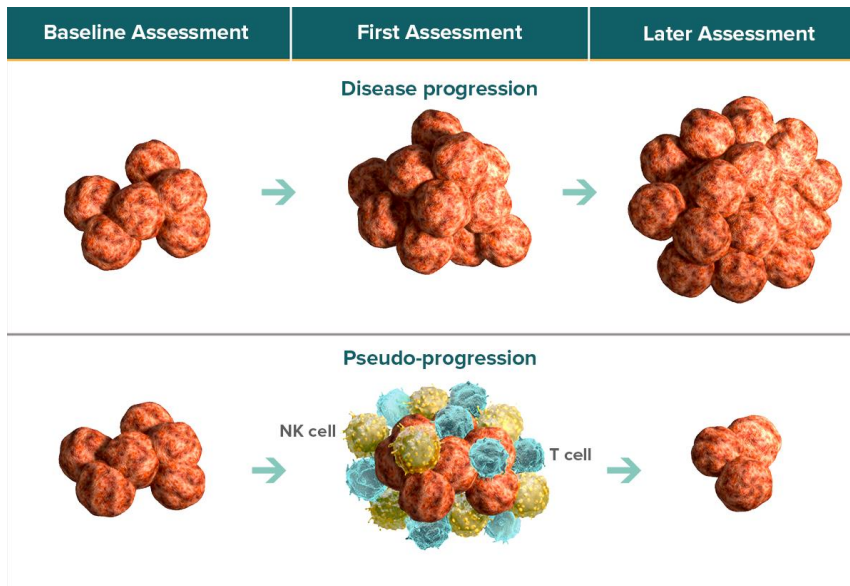
Une autre source de biomarqueurs, investiguée récemment, est le **microbiote intestinal**. En effet, différents travaux ont mis en exergue un lien entre la composition de la flore intestinale et l'efficacité des immunothérapies. Il a premièrement été démontré, lors d'expériences chez les souris, que la transplantation fécale d'un modèle de souris atteintes de mélanome et présentant un fort infiltrat lymphocytaire, vers des souris présentant un faible infiltrat, permettait d'augmenter la réponse anti-tumorale chez ces dernières (186). Notamment, la présence d'une bactérie particulière : *bifidobacterium*, était corrélée à une meilleure réponse. Une autre preuve de ce rôle du microbiote dans la médiation de la réponse anti-tumorale est la corrélation entre l'utilisation d'antibiotiques à large spectre, détruisant la flore commensale, et la diminution de réponse aux immunothérapies (187). Le rationnel de cette relation est aujourd'hui imparfaitement connu. Néanmoins, on sait que le microbiote intestinal, qui est composé de plus de cent milliards de bactéries, est un lieu d'interaction important avec les cellules du système immunitaire. La présentation des antigènes de bactéries pourrait favoriser la reconnaissance par les lymphocytes des antigènes tumoraux présentant des similarités. L'analyse fine de la flore pourrait donc permettre l'identification de biomarqueurs prédictifs de réponse. La modification de cette flore, pourrait par ailleurs devenir un axe thérapeutique important et « simple » à mettre en place pour améliorer les réponses aux traitements.

### c. Appréhender les nouveaux types de réponse aux traitements

Comme vu précédemment, les immunothérapies agissent au travers de mécanismes d'action complètement différents des thérapies traditionnelles, en utilisant le système immunitaire pour combattre le cancer et non en ciblant directement les cellules tumorales. L'amélioration des connaissances liées à leur utilisation, grandissantes au fur et à mesure de leur expérience, a mis en lumière d'autres particularités liées à ces mécanismes d'actions différents, comme des **nouveaux profils de réponse** parfois observés.

Dès les premiers essais d'utilisation de l'ipilimumab dans le mélanome avancé, un nouveau type de réponse a été découvert, la **pseudo-progression**. Ce nouveau type de réponse correspondait alors à une progression tumorale temporaire suivi d'une réponse au traitement. Ce phénomène, bien que plutôt rare : 8 % avec nivolumab dans le mélanome (86), et moins de 7 % dans le poumon (101), a rapidement soulevé une question clinique importante : comment distinguer une pseudo-progression d'une vraie progression chez un patient après une première évaluation d'imagerie et ainsi, guider la décision de poursuite, de modification ou d'arrêt du traitement. En effet, il paraît à juste titre néfaste pour le patient d'arrêter l'immunothérapie après avoir décelé une progression qui serait provisoire et finalement suivie d'une réponse au traitement. De la même manière, poursuivre le traitement chez un patient en réelle progression, c'est à dire ne répondant pas au traitement, constitue une réelle perte de chance pour le patient, qui devrait bénéficier rapidement d'un autre traitement. Une explication potentielle de ce phénomène de pseudo-progression est liée au mécanisme d'action des inhibiteurs de « checkpoint » immunitaires. Ces derniers, qui libèrent les freins des lymphocytes T, permettent un recrutement lymphocytaire massif et une infiltration lymphocytaire sur le site tumoral (Figure 30). Avant même le démarrage d'une activité anti-tumorale, ceci résulte en une augmentation artificielle du volume tumoral, laquelle peut ainsi être vue comme une progression de la tumeur (129).

Figure 30 : Vue schématique des pseudo-progressions



Cet enjeu d'évaluation de la progression est d'autant plus critique qu'il a également été mis plus récemment en évidence des phénomènes d'**hyperprogression**, correspondant à une accélération de la croissance tumorale se traduisant par une progression plus importante même que ce qu'elle aurait été sans traitement. Ce phénomène est également rare (moins de 10 % des patients traités par anti-PD1 ou anti-PD-L1) et son mécanisme est à l'heure actuelle à l'étude. L'immunothérapie serait ainsi dans certain cas un facilitateur de la progression tumorale. Dans une étude française, l'hyperprogression était définie comme une augmentation de deux fois ou plus du taux de croissance tumorale (188).

Ces nouvelles réponses, qualifiées de **réponses atypiques**, ont ainsi mis en exergue le besoin d'une **nouvelle classification** des différents types de réponse au traitement. Les **critères RECIST** (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), construit historiquement pour standardiser les types de réponses les traitements traditionnels, classifient ainsi les réponses en 4 catégories : réponse complète, réponse partielle, progression et stabilisation (maladie stable) (Figure 31) (189).

Figure 31 : Comparatif des critères irRC, irRECIST, RECIST 1.1 et iRECIST

	irRC	irRECIST	RECIST 1.1	iRECIST
<b>Lesion Measurement</b>	Bidimensional	Unidimensional	Unidimensional	Unidimensional
<b>Baseline Lesion Size</b>	5 mm X 5 mm	≥ 10 mm	≥ 10 mm	≥ 10 mm
<b>Baseline Lesion Number</b>	10 lesions total, 5 per organ	5 lesions total, 2 per organ	5 lesions total, 2 per organ	5 lesions total, 2 per organ
<b>Appearance of New Lesions</b>	Incorporated into TTB	Incorporated into TTB	Always represents PD	iUPD
	<b>CR</b> = disappearance of all lesions	<b>CR</b> = disappearance of all lesions	<b>CR</b> = disappearance of all lesions	<b>CR</b> = disappearance of all lesions
	<b>PR</b> ≥ 50% decrease from baseline TTB	<b>PR</b> ≥ 30% decrease from baseline TTB	<b>PR</b> ≥ 30% decrease from baseline TTB	<b>PR</b> ≥ 30% decrease from baseline TTB
<b>Response</b>	<b>SD</b> = when neither PR nor PD can be established	<b>SD</b> = when neither PR nor PD can be established	<b>SD</b> = when neither PR nor PD can be established	<b>SD</b> = when neither PR nor PD can be established
	<b>PD</b> ≥ 25% increase in the nadir of TTB	<b>PD</b> ≥ 20% increase in the nadir of TTB (minimum 5 mm)	<b>PD</b> ≥ 20% increase in the nadir of TTB (minimum 5 mm)	<b>PD</b> ≥ 20% increase in the nadir of TTB (minimum 5 mm)
<b>Confirmation after first assessment</b>	Yes	Yes, wait up to 12 weeks to confirm PD to account for flare	Yes, if response is primary endpoint	Yes 4-8 weeks

Des critères de réponses spécifiques de l'immunothérapie ont ainsi été développés ces dernières années. Premièrement, les critères **irRC**, établis sur la base des résultats obtenus lors des essais de l'ipilimumab dans le mélanome. Ces nouveaux critères incluent différents paramètres qui permettent notamment aux patients présentant une pseudo-progression de poursuivre leur traitement sans pour autant continuer de traiter les patients hyperprogresseurs. Notamment, la nécessité de confirmer la progression lors d'une évaluation ultérieure est ajoutée (190). D'autres critères, plus appropriés, ont ensuite été développés : les critères **irRECIST**, combinant les critères irRC et les critères RECIST classiques, utilisant les mesures uni-dimensionnelles et non bi-dimensionnelles (soumises à des variabilités plus importantes) (191).

Enfin, en mars 2017, le groupe de travail RECIST a publié des recommandations de consensus introduisant de nouveaux critères : les critères **iRECIST**, basés sur les critères RECIST 1.1. Ils définissent la réponse complète, la réponse partielle, la maladie stable, la progression non confirmée et la progression confirmée (192).

A ce jour en pratique, l'identification des patients pouvant le plus bénéficier de l'immunothérapie au-delà de leur progression demeure un défi important. Concernant les pseudo-progressions, une piste de réponse pourrait résider dans les biopsies tumorales. Réalisées au moment de la progression de la maladie, elles pourraient permettre d'évaluer la présence et le cas échéant la quantification d'un infiltrat immunitaire dans la tumeur. Néanmoins elles ne constituent pas à ce jour un biomarqueur validé dans cette identification

de la pseudo-progression. Une autre piste pour distinguer la pseudo-progression de la « vraie » progression repose sur l'utilisation de l'ADN tumoral circulant (ADNtc), dont la décroissance serait plutôt corrélée à la pseudo-progression (193). Concernant les hyperprogressions, là aussi les biomarqueurs prédictifs manquent. Dans l'étude française de Stéphane Champiat *et al.*, l'hyperprogression était associée à l'âge plus élevé, à la récurrence dans une zone irradiée chez les patients atteints d'une tumeur des VADS (188).

Ces nouveaux types de réponse, bien que rares, sont encore à l'étude. L'expérience exponentielle de l'utilisation des immunothérapies permettra sans doute de valider des biomarqueurs prédictifs permettant d'identifier mieux les sous-populations de patients et d'optimiser leur prise en charge.

#### **d. Financer des dépenses grandissantes**

La prise en charge des cancers en France est estimée en 2017 à 16,1 milliards d'euros, correspondant à environ 8 % des dépenses totales de l'Assurance Maladie (200 milliards d'euros). Parmi ces dépenses, le coût des médicaments anticancéreux était estimé à 3,2 milliards (soit près de 20 % des dépenses liées à la prise en charge du cancer) (194).

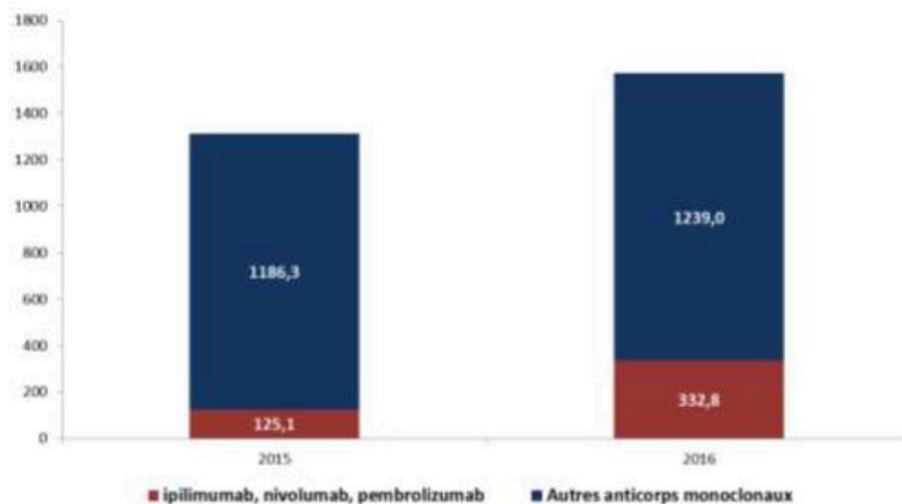
Les médicaments anticancéreux, dont le développement est en plein essor depuis les années 2000, représentent en 2015 la moitié des dépenses de la liste en sus (dispositif mis en place dans le cadre de la tarification à l'activité ayant pour objectif de permettre la prise en charge financière des médicaments innovants et onéreux administrés lors des séjours à l'hôpital). Elles s'élevaient en 2015 à 3,1 milliards d'euros pour les médicaments de la liste (hors dispositifs médicaux), dont **1,7 milliards pour les médicaments antinéoplasiques**. Parmi les dix médicaments les plus coûteux de la liste en sus, 6 étaient des médicaments anticancéreux (Avastin®, Mabthera®, Herceptin®, Alimta®, Velcade® et Erbitux®) (195).

Quand on s'intéresse plus particulièrement à la classe des anticorps monoclonaux, qui constituent la majorité des traitements anticancéreux de la liste en sus, et dont font partie les inhibiteurs de « checkpoint » immunitaires, le chiffre d'affaire hospitalier représentait en 2015 plus de 1,3 milliards d'euros. Les inhibiteurs de « checkpoint » immunitaires alors autorisés à cette époque (ipilimumab, nivolumab et pembrolizumab) pesaient alors environ 10 % dans cette classe. Un an plus tard en 2016, ce chiffre d'affaires des anticorps monoclonaux a augmenté de 260 millions, pour atteindre 1,57 milliards d'euros, soit une augmentation de 20 %. A l'intérieur de cette classe, c'est le chiffre d'affaire spécifique des inhibiteurs de checkpoint qui a le plus augmenté. En effet, il a plus que doublé (+ 166 % de croissance), pour atteindre



**332,8 millions.** Ainsi, la part des inhibiteurs de checkpoint au sein des anticorps monoclonaux a doublé en un an, passant de 10 à 20 % (Figure 32) (196).

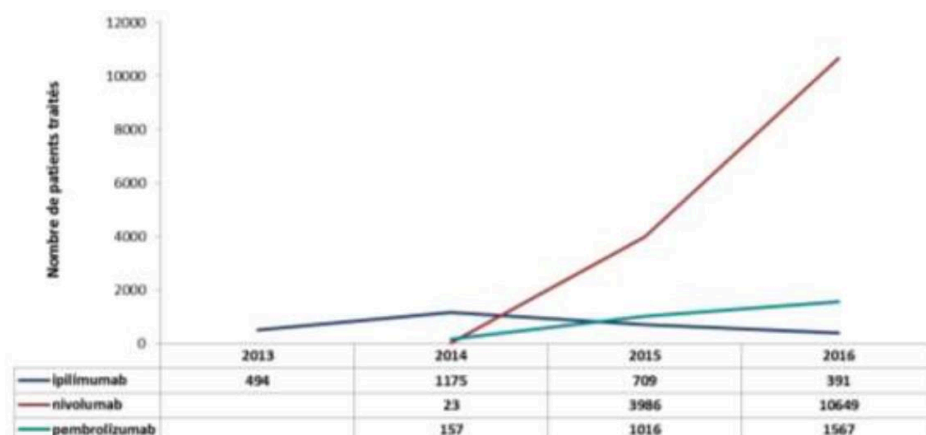
**Figure 32 : Chiffres d'affaires des anticorps monoclonaux à l'hôpital en 2015 et 2016 (millions d'euros)**



Source : ANSM et traitement INCa.

Cette forte augmentation de la part des inhibiteurs de « checkpoint » immunitaires entre 2015 et 2016, est expliquée par l'octroi d'ATU puis d'AMM dans de nouvelles indications, Le corolaire de cette croissance est l'augmentation drastique du nombre de patients traités par immunothérapie. De 1 255 patients traités en 2014 (très majoritairement par ipilimumab), le nombre de patients est passé à 5 711 en 2015 puis à 12 607 patients en 2016, soit un nombre de patients multipliés par 10 en 2 ans (Figure 33).

**Figure 33 : Evolution du nombre de patients traités par inhibiteurs de checkpoint  
entre 2013 et 2016**



Source : ATIH, traitement INCa.

Sur la base de ce premier constat, il est important de rappeler que ces chiffres ne concernent que les 3 premières immunothérapies disponibles, dans leurs indications initiales. Aussi, le développement exponentiel des immunothérapies laisse à penser qu'une augmentation colossale des dépenses va se produire et que le système de santé va devoir trouver de nouvelles solutions pour pallier à ces besoins de financement. L'élargissement des indications, le nombre croissant de cas de cancers, les durées de traitement potentiellement longues chez les patients répondeurs, sont autant de facteurs qui vont participer à cette augmentation du nombre de patients traités et de fait les dépenses.

Enfin, ces considérations ne tiennent pas compte des autres immunothérapies développées entre temps et qui deviennent progressivement disponibles. Les CAR T-cells notamment, vont probablement avoir un impact budgétaire lourd. Traitements personnalisés dont la production est complexe, les prix affichés aux Etats-Unis se situaient dans une fourchette comprise entre 373 000 et 475 000 dollars l'injection pour Yescarta® et Kymriah®.

Les immunothérapies constituent un enjeu économique important et soulèvent la question de la soutenabilité financière de ces nouveaux traitements et plus globalement du financement de l'innovation. Les réponses apportées devront nécessairement impliquer au-delà des pouvoirs publics, les industriels mais également les professionnels de santé et les associations de patients. La réduction des inégalités d'accès aux soins et à l'innovation est par ailleurs une priorité du Plan Cancer III 2014-2019 (197).

## 2. Perspectives

### a. Développer de nouvelles cibles thérapeutiques

Comme nous l'avons dit précédemment, les **voies PD1/PD-L1 et CTLA-4** sont les premières à avoir constitué des cibles thérapeutiques ayant abouti à l'autorisation des anti-PD1 nivolumab et pembrolizumab, des anti-PD-L1 avélumab et atézolizumab, et de l'anti-CTLA-4 ipilimumab. Ces voies continuent d'être explorées et de nombreuses molécules les ciblant sont actuellement à l'étude.

D'après l'INCa, en juillet 2017 (196), 1 326 essais évaluant un anti-PD1, un anti-PD-L1 ou un anti-CTLA-4, étaient en cours. Les 733 essais (plus de la moitié des essais) étudiant un anti-PD1 concernaient 15 molécules. Plus de 80 essais étaient des phases III, concernant majoritairement le pembrolizumab et le nivolumab, mais également le camrelizumab (Jiangsu HengRui Medicine Co.), le cemiplimab (Sanofi) et le spartalizumab (Novartis). Le cancer du poumon et le mélanome constituaient les principales localisations étudiées (13 au total). Trois cent onze essais évaluaient des anti-PD-L1 (8 molécules), dont 50 essais de phase III. Trois molécules (atézolizumab, avélumab et durvalumab) étaient étudiées dans ces phases III. Les localisations majoritairement évaluées étaient le cancer du poumon et le cancer de la vessie. Enfin, « seuls » 282 essais évaluaient un anti-CTLA-4 (ipilimumab ou tremelimumab), dont 39 essais de phases III. Ces essais concernaient principalement le mélanome et le cancer du poumon. Ce nombre important d'essais cliniques et notamment d'essais de phase III (172 au moment de l'analyse) témoigne de l'effort de recherche important mené actuellement, à la fois avec des molécules déjà autorisées dont on cherche à étendre les indications, mais également au travers de nouvelles molécules ciblant ces voies, qui pourraient avoir une balance bénéfique/risque encore meilleure que les traitements déjà autorisés.

Les autres voies et récepteurs impliqués dans la médiation de la réponse immunitaire anti-tumorale ne sont pas en reste, et la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques suit également un développement exponentiel. Les **co-récepteurs lymphocytaires** représentent un axe de ce développement.

Tout d'abord, différents **co-récepteurs inhibiteurs** ont été identifiés et sont impliqués, comme PD-1 et CTLA-4, dans le contrôle de la tolérance et de la réponse immunitaire. Parmi eux, on retrouve notamment les récepteurs LAG-3 et TIM-3 :

- **LAG-3** (Lymphocyte Activation Gene 3) ou CD223 :

Ce récepteur est exprimé à la surface des LT activés et a pour ligands le CMH de classe II, L-selectine et la galectine-3. Le mécanisme par lequel il module négativement les LT n'est pas clairement identifié (198). Sa présence sur les TIL a été rapporté dans plusieurs tumeurs : le mélanome, les cancer du côlon, du pancréas, du sein et du poumon notamment, et était associée à une maladie plus agressive. Chez la souris, des anticorps anti-LAG-3 ont permis de restaurer l'activité des LT CD8. Plusieurs essais de phase précoce sont actuellement en cours pour tester ces anticorps, principalement en combinaison avec un anti-PD1 et/ou un anti-CTLA-4, avec le(s)quel(s) il existerait un effet synergique. Les localisations étudiées sont le cancer du sein, le carcinome à cellules rénales, le mélanome, le cancer colorectal, le cancer gastrique ou encore le CBNPC (199).

- **TIM-3** (T-cell immunoglobulin and mucine-domain containing-3) :

Ce récepteur, exprimé par les lymphocytes T (CD8 cytotoxiques, CD4 Th1, régulateurs), a pour principal ligand la galectine-9 (200). Il peut moduler par plusieurs mécanismes la réponse immunitaire, contribuant à la tolérance antigénique. Par exemple, sur les LT CD8, il peut inhiber la signalisation du récepteur de lymphocyte T (TCR). Au contraire, sur les LT régulateurs, il participe à l'augmentation de l'immunosuppression. Sa présence a été retrouvée dans plusieurs types de cancer (mélanome, lymphome non hodgkinien, cancer du poumon, cancer gastrique), où il est souvent co-exprimé avec PD-1. Dans des modèles pré-cliniques, l'association d'un anti-TIM-3 à un anti-PD1 a démontré une efficacité importante via un contrôle substantiel de la croissance tumorale de carcinome colique chez la souris (201). Plusieurs essais cliniques de phase précoce sont en cours en combinaison avec un anti-PD1 ou un anti-PD-L1, dans des tumeurs solides avancées ou métastatiques mais également dans la leucémie myéloïde aiguë ou les syndromes myélodysplasiques (199).

Les **co-récepteurs activateurs** font également l'objet de recherche. On retrouve notamment les récepteurs ICOS et OX40 :

- **ICOS** (Inducible T-cell costimulator) ou CD278 :

Ce récepteur est majoritairement exprimé par les LT CD4. La liaison avec son ligand ICOS-L accroît la prolifération des lymphocytes T et la production de cytokines. Il a été démontré qu'il était particulièrement surexprimé après traitement par anti-CTLA-4, et la combinaison d'agoniste d'ICOS et d'anti-CTLA-4 pourrait avoir un effet synergique (202). En effet, l'absence d'ICOS est corrélée à une mauvaise réponse aux anti-CTLA-4 chez la souris. Il est retrouvé dans de nombreux cancers. Des anticorps agonistes d'ICOS sont actuellement en cours d'évaluation dans des essais de phase I en combinaison avec le nivolumab ou le

pembrolizumab dans les tumeurs solides (203) (204) mais également en monothérapie dans les lymphomes non hodgkiniens (205).

- **OX40** ou CD134 :

Ce récepteur est fortement exprimé par les LT CD4, CD8 et Treg activés, mais également par les neutrophiles et les cellules NK. L'interaction avec son ligand, OX40L, joue un rôle pivotale dans l'activation, la prolifération et la survie des LT et des cellules NK. Par ailleurs, l'expression d'OX40 par les lymphocytes intra-tumoraux augmente lorsque ceux-ci reconnaissent les antigènes tumoraux, et un niveau d'expression plus élevé a été associé à un meilleur pronostic (206). La liaison avec son ligand entraîne également l'inhibition des lymphocytes Treg, diminuant ainsi leur action suppressive. Différents anticorps monoclonaux agonistes d'OX40 ont ainsi été développés, dans le but d'augmenter l'activité anti-tumorale du système immunitaire. Leur développement a mis en évidence une activité paradoxale. En effet, du fait d'une activité cytotoxique dépendante des anticorps (ADCC), leur administration était associée à une déplétion importante des lymphocytes intra-tumoraux, via leur élimination par les cellules NK, lorsque ces dernières sont présentes dans la tumeur (pouvant varier selon l'hôte et le type tumoral). Un autre inconvénient observé est l'activation potentiellement importante des lymphocytes périphériques, responsable de toxicités importantes, qui a amené à une administration intra-tumorale (207). Différents anticorps sont ainsi en développement clinique (phases I) dans des tumeurs solides (208).

D'autres cibles que les récepteurs lymphocytaires sont également en cours d'investigation, notamment sur des **cellules de l'immunité innée**. C'est le cas de l'**IDO** (indoleamine-2,3-dioxygénase). Il s'agit d'une enzyme intracellulaire, retrouvée principalement dans les macrophages et dans les cellules dendritiques, dont l'activité est de catalyser la première étape du catabolisme du tryptophane. En convertissant cet acide aminé en kynurenine, l'IDO impacte la surveillance immunitaire de deux façons. Premièrement, la diminution du tryptophane perturbe la prolifération des lymphocytes T. Deuxièmement, la kynurenine induit l'apoptose des lymphocytes Th1 et promeut la différenciation des LT naïfs en LT régulateurs, participant ainsi à la génération d'un environnement immunitaire favorable au développement tumoral. L'expression d'IDO a été retrouvée dans de nombreux cancers, et son inhibition pharmacologique chez la souris, ayant stimulé la réponse lymphocytaire T et l'inhibition de la croissance tumorale, a poussé les chercheurs à expérimenter cette inhibition en clinique (209). L'inhibiteur d'IDO le plus étudié actuellement est l'epacadostat, du laboratoire Incyte. Il fait notamment l'objet d'un essai de phase III en association au pembrolizumab, mené dans le mélanome métastatique (KEYNOTE-252), mais pour lequel il a malheureusement échoué à démontrer sa supériorité (210). Parallèlement, cette même association a démontré, au cours

d'un essai de phase I/II, une activité anti-tumorale (taux de réponse globale de 29 %) dans les CBNPC avancés précédemment traités, associée à une bonne tolérance (208).

## **b. Combiner les traitements**

La majorité des patients ne répondent pas à l'immunothérapie. Au-delà du besoin d'identifier les profils de patients susceptibles d'en bénéficier le plus, via l'identification de biomarqueurs prédictifs de réponse, un autre objectif essentiel est d'**augmenter l'efficacité** de ces nouveaux traitements. Combiner l'immunothérapie aux traitements conventionnels, ou à d'autres immunothérapies, est un axe de recherche important, ayant déjà généré des résultats prometteurs.

L'association des immunothérapies à la **chimiothérapie**, traitement systémique par excellence du cancer, représente une des voies étudiées. La plupart des molécules de chimiothérapie ayant une activité immunosuppressive, cette classe thérapeutique fut longtemps considérée comme incompatible avec l'immunothérapie (212). Une meilleure compréhension des phénomènes biologiques cellulaires induits par la chimiothérapie a néanmoins fourni un rationnel intéressant pour leur utilisation en combinaison aux traitements d'immunothérapie. Parmi ces mécanismes, on peut citer la capacité de certaines chimiothérapies d'induire une **mort cellulaire immunogène**, c'est à dire stimulant une réponse immunitaire anti-tumorale. Cette mort particulière est un phénomène notamment retrouvée avec des molécules telles que le cyclophosphamide, la doxorubicine ou encore les sels de platine (213), qui implique un ensemble d'événements menant au recrutement des cellules immunitaires sur le site tumoral puis à l'activation lymphocytaire. Il a également été montré que certaines chimiothérapies réduisaient le nombre de lymphocytes T régulateurs circulants, composants clés de l'immunosuppression (214). Une des premières combinaisons a été avoir évaluée au cours d'un essai de phase III était l'association d'un anti-CTLA-4, l'ipilimumab, à la dacarbazine, dans le traitement du mélanome avancé (215). L'association améliora significativement la survie globale chez ces patients non préalablement traités (médiane de 11,2 mois *versus* 9,1 mois) par rapport à la dacarbazine seule. Parmi les autres associations ayant confirmé l'intérêt d'une action concomitante de l'immunothérapie et de la chimiothérapie, on peut citer un essai de phase III mené dans le cancer du poumon. L'essai **KEYNOTE-189** (216) évaluait dans les CBNPC non épidermoïdes non mutés, le pembrolizumab en association à la chimiothérapie (sel de platine plus pemetrexed). L'association a significativement amélioré la survie globale et la survie sans progression des patients (SG à 12 mois de 69,2 % avec le pembrolizumab *versus* 49,4 % pour la chimiothérapie seule, et médiane de SSP de 8,8 mois *versus* 4,9 mois). Ces résultats ont ainsi permis

l'approbation par l'agence européenne du médicament (EMA), le 10 septembre 2018, de cette nouvelle indication, faisant du pembrolizumab le premier anti-PD1 à être autorisé en association à la chimiothérapie. De nombreux autres essais sont en cours, évaluant le nivolumab, l'atézolizumab ou encore le durvalumab, en association à la chimiothérapie, dans les CBNPC épidermoïdes et non épidermoïdes, mais également dans d'autres types de tumeurs comme le mélanome ou le CBPC (214).

L'association de l'immunothérapie à la **radiothérapie** constitue une autre voie de recherche. La radiothérapie est un des piliers du traitement des cancers, dont elle constitue pour certains le socle de la prise en charge, comme pour les cancers ORL, les cancers du rectum ou de la prostate, mais également les cancers du sein et gynécologiques, les tumeurs cérébrales ou certaines hémopathies malignes. Elle peut alors être utilisée seule ou en association à la chimiothérapie ou à la chirurgie. Le rationnel de sa combinaison avec l'immunothérapie est né du constat que les radiations interagissaient avec le système immunitaire, et qu'au-delà de son effet cytotoxique local, la radiothérapie pouvait avoir un effet anti-tumoral à distance de la zone irradiée, appelé **effet abscopal** (218), dont le mécanisme était jusque récemment peu connu. Tout d'abord, la radiothérapie est responsable, tout comme certaines chimiothérapies, de la **mort cellulaire immunogène** des cellules tumorales, qui stimule, via la libération d'antigènes, les cellules immunitaires. La radiothérapie favorise également l'**expression des molécules de surface** des cellules irradiées, telles que le CMH I, rendant les cellules cancéreuses plus vulnérables à l'activité cytotoxique des LT. Enfin, un troisième mécanisme identifié est l'**induction de cytokines** attirant les lymphocytes sur la zone tumorale irradiée (219). La synergie entre radiothérapie et immunothérapie a d'abord été décrite chez des patients atteints de mélanome. Hiniker *et al.* ont ainsi présenté le cas d'un patient porteur d'un mélanome métastatique, recevant deux cycles d'ipilimumab, puis un traitement par radiothérapie stéréotaxique de deux de ses sept métastases hépatiques, suivi de deux nouveaux cycles d'ipilimumab. L'entière disparition de ces métastases, y compris celles non irradiées, disparurent (217). Plusieurs essais cliniques sont actuellement en cours dans le mélanome, le CBNPC, les tumeurs cérébrales ou encore les carcinomes à cellules rénales (217).

Les **thérapies ciblées** font également l'objet d'études d'association avec les immunothérapies. Parmi elles, les **inhibiteurs de BRAF** sont largement étudiés dans le mélanome. Ces traitements, qui ciblent les cellules présentant une mutation BRAF V600, entraînent également l'activation paradoxale de la voie RAF des cellules non mutées. Il a été démontré que cette activation avait également lieu dans les lymphocytes T, et qu'elle entraînait en leur activation/prolifération, laquelle pouvait être potentialisée par l'adjonction d'un inhibiteur de « checkpoint » immunitaire (221). Par ailleurs, les biopsies tumorales de mélanomes mutés et traités par dabrafenib ont montré une augmentation des lymphocytes

infiltrant la tumeur (TILs) comparé aux biopsies pré-traitement, démontrant ainsi les effets immuno-modulateurs de ces thérapies. Un premier essai de phase I associant un inhibiteur de BRAF (vémurafenib) et un anti-CTLA-4 (ipilimumab), fut lancé puis rapidement clos pour cause de fortes toxicités observées chez les patients traités, notamment des événements indésirables hépatiques de grade 3 (222). Compte-tenu du profil de toxicité plus favorable des anti-PD1/PD-L1, un essai de phase I évalua le durvalumab (anti-PD-L1) en combinaison avec l'inhibiteur de MEK trametinib ou en triple association avec le dabrafenib (anti-BRAF) et le trametinib. Le profil de toxicité des associations furent tout à fait acceptable et les résultats encourageant (223). D'autres essais sont en cours, notamment avec le pembrolizumab (224). L'association des traitements d'immunothérapie aux thérapies ciblées de ce type pourrait permettre de surpasser les résistances aux traitements qui apparaissent bien souvent rapidement (après quelques mois) (225). Les séquences thérapeutiques et le timing des traitements sembleraient également impacter les résultats observés.

L'association d'immunothérapies à d'autres types de thérapies ciblées a également fait l'objet d'investigations, comme avec les traitements **anti-angiogéniques**. Le sunitinib a par exemple été associé à l'anti-CTLA-4 tremelimumab, avec lequel la toxicité décuplée a poussé à l'arrêt de l'essai clinique, mené dans le cancer du rein (226). De la même manière qu'avec les anti-BRAF, les associations avec les anti-PD1 ont démontré de meilleurs résultats, comme c'est le cas de l'association nivolumab plus sunitinib ou pazopanib, ayant démontré des réponses anti-tumorales durables avec une bonne tolérance (227). Les anti-angiogéniques de type anticorps monoclonaux ont également fait l'objet d'essais. Le bévacizumab a été combiné à l'ipilimumab dans le mélanome métastatique, démontrant des taux de réponse intéressants associés à une bonne tolérance (228). Il a aussi été testé en association avec le nivolumab dans le CBNPC, en traitement de maintenance après une chimiothérapie de première ligne à base de platine (229).



## Conclusion

Avec 30 millions de nouveaux cas estimés en 2040 dans le monde, contre 18 millions en 2018, et plus de 16 millions de décès contre 9 millions aujourd'hui, le cancer constitue un fléau de santé grandissant du XXI<sup>ème</sup> siècle. Les progrès réalisés ces deux dernières décennies dans la compréhension des mécanismes de la cancérogenèse et dans le développement sous-jacent de stratégies thérapeutiques n'ont jamais été si importants. L'immuno-oncologie, en particulier au travers du développement des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire et des CAR T-cells, semble aujourd'hui devenir un **nouveau pilier de la prise en charge des cancers**. Considérés par beaucoup comme une véritable révolution comme en témoigne les prix Nobel de médecine 2018 attribués à l'Américain James Allison et au Japonais Tasuku Honjo pour leur découverte du CTLA-4 et de PD1, ces traitements qualifiés de « nouvelles immunothérapies » démontrent leur intérêt dans un panel de tumeurs qui tend à s'agrandir de jour en jour. Comme souvent d'abord déployés dans les stades de la maladie les plus avancés (dans lesquels les besoins médicaux sont les plus importants), leur utilisation s'élargit dans les stades plus précoces, notamment en adjuvant des traitements chirurgicaux. Les résultats spectaculaires observés chez certains patients en termes de survie et de réponse à long terme, associés à des profils de tolérance globalement très bons en particulier pour les inhibiteurs de point de contrôle comparés aux traitements systémiques conventionnels, font naître une attente importante pour les patients et les soignants.

Comme toute révolution, l'immuno-oncologie s'accompagne de plusieurs défis et a déjà mis en lumière certaines inconnues auxquels la communauté scientifique et médicale va devoir trouver des réponses. Entre autres questions importantes sur le plan **médical** : comment identifier les patients pouvant bénéficier le plus des traitements *versus* ceux qui ne répondront pas ou peu ? Chez ces derniers, comment améliorer la réponse ? Quid de l'efficacité et de la toxicité à long terme de ces traitements ? Comment les intégrer dans les stratégies thérapeutiques existantes ? Comment les associer entre eux ou aux thérapeutiques conventionnelles ? Seuls les essais cliniques et l'expérience permettra d'avoir un recul suffisant pour répondre à ces questions. L'enjeu sera également **sociétal** : comment financer ces traitements innovants, dans un contexte où les patients sont de plus en plus nombreux et sont traités de plus en plus longtemps ? Un corollaire à ce dernier point est la notion de **guérison**, qui pourrait être remise en perspective. Auparavant, celle-ci était essentiellement possible grâce la chirurgie, majoritairement dans les cancers aux stades localisés, et était associée à la notion d'élimination de la dernière cellule cancéreuse. Le terme de « guérison » est par ailleurs souvent peu utilisé par les cliniciens, qui préfèrent parler de rémission (le risque de rechute n'étant jamais nul). Il semblerait ainsi que nous soyons sur le point, non pas de guérir, mais tout au moins de transformer un certain nombre de cancers en **maladie**

**chronique.** Avec cette « chronicisation » de la maladie, signifiant un **contrôle à long terme** du cancer, la préservation de la qualité de vie du patient et son retour à la vie normale va devenir un enjeu de plus en plus important, au-delà de l'objectif historique d'allongement de la « quantité de vie ».

Enormément d'éléments de compréhension restent à développer et de nombreuses pistes de réflexion et concepts émergent. Entre autres, l'utilisation de l'immunité innée pour potentialiser l'efficacité des traitements (aujourd'hui basés sur l'immunité acquise), l'identification des mécanismes de résistance aux immunothérapies ou encore l'administration intra-tumorale, qui pourrait permettre de diminuer les toxicités, sont des exemples de pistes explorées. Toutes ces pistes sont intimement liées à la meilleure compréhension des mécanismes tumoraux et du rôle de l'environnement de la tumeur, comme en témoigne les recherches menées sur l'impact du microbiote dans la réponse aux traitements. Parallèlement, le développement de nouvelles technologies (NGS, *single-cell sequencing*, *multiplex imaging* et plus largement l'intelligence artificielle) apparaît également comme un enjeu fort dont l'apport pour encore optimiser la prise en charge.

L'immuno-oncologie représente aujourd'hui un nouvel espoir pour les patients atteints de cancer et la communauté scientifique toute entière est plus que jamais mobilisée pour confirmer cette révolution.

## Bibliographie

1. Le cancer en chiffres | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 5 févr 2019]. Disponible sur: /le-cancer-en-chiffres
2. Sudhakar A. History of Cancer, Ancient and Modern Treatment Methods. *J Cancer Sci Ther.* 1 déc 2009;1(2):1-4.
3. Ribatti D, Mangialardi G, Vacca A. Stephen Paget and the « seed and soil » theory of metastatic dissemination. *Clin Exp Med.* déc 2006;6(4):145-9.
4. Prowell TM, Davidson NE. What Is the Role of Ovarian Ablation in the Management of Primary and Metastatic Breast Cancer Today? *The Oncologist.* 9 janv 2004;9(5):507-17.
5. Gianfaldoni S, Gianfaldoni R, Wollina U, Lotti J, Tchernev G, Lotti T. An Overview on Radiotherapy: From Its History to Its Current Applications in Dermatology. *Open Access Maced J Med Sci.* 18 juill 2017;5(4):521-5.
6. DeVita VT, Chu E. A History of Cancer Chemotherapy. *Cancer Res.* 1 nov 2008;68(21):8643-53.
7. Chabner BA, Roberts TG. Timeline: Chemotherapy and the war on cancer. *Nat Rev Cancer.* 2005;5(1):65-72.
8. Joo WD, Visintin I, Mor G. Targeted cancer therapy – Are the days of systemic chemotherapy numbered? *Maturitas.* déc 2013;76(4):308-14.
9. Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond B.* 12 sept 1957;147(927):258-67.
10. Herr HW, Morales A. History of bacillus Calmette-Guerin and bladder cancer: an immunotherapy success story. *J Urol.* janv 2008;179(1):53-6.
11. Types de cancers - Qu'est-ce qu'un cancer ? | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 1 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu'est-ce-qu'un-cancer/Types-de-cancers>
12. Cancer [Internet]. World Health Organization. [cité 1 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
13. Les cancers en France en 2017 - L'essentiel des faits et chiffres - Ref : ETKAFRSYN18 | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 1 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2017-L-essentiel-des-faits-et-chiffres>
14. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017 / 2018 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 1 juill 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2018/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-en-2017>
15. Survie récente à 1, 3 et 5 ans des patients diagnostiqués entre 2005 et 2010 pour toutes les localisations [Internet]. [cité 1 juill 2018]. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/epidemiologie/survie/Survie-a-1-3-et-5-ans-des-personnes-diagnostiquees-entre-2005-et-2010#ind8675>
16. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 7 janv 2000;100(1):57-70.
17. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell.* 4 mars 2011;144(5):646-74.
18. Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases. 1893. *Clin Orthop.* janv 1991;(262):3-11.
19. The Collected Papers of Paul Ehrlich. *Proc R Soc Med.* mars 1957;50(3):210.

20. Lawrence H. Cellular and Humoral Aspects of the Hypersensitive States. Hoeber & Harper; 1959.
21. Burnet M. Cancer; a biological approach. I. The processes of control. Br Med J. 6 avr 1957;1(5022):779-86.
22. Burnet FM. The concept of immunological surveillance. Prog Exp Tumor Res. 1970;13:1-27.
23. Fridman WH, Kourilsky FM. Stimulation of lymphocytes by autologous leukaemic cells in acute leukaemia. Nature. 18 oct 1969;224(5216):277-9.
24. Granier C, Karaki S, Roussel H, Badoual C, Tran T, Anson M, et al. Immunothérapie des cancers : rationnel et avancées récentes. /data/revues/02488663/v37i10/S0248866316304131/ [Internet]. 30 sept 2016 [cité 7 avr 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1083367>
25. Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. Science. 20 déc 2013;342(6165):1432-3.
26. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. Annu Rev Immunol. 2004;22:329-60.
27. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science. 25 mars 2011;331(6024):1565-70.
28. Espinosa É, Chillet P. Immunologie. Paris: Ellipses; 2010.
29. Burmester G-R, Pezzutto A. Atlas d'immunologie: bases, analyses biologiques, pathologies. Paris: Médecine-Sciences; 2000.
30. Kuby J, Owen JA, Punt J, Stranford SA, Jones PP, Sautès-Fridman C. Immunologie [le cours de Janis Kuby. Paris: Dunod; 2014.
31. Chatenoud L, Bach J-F. Immunologie. Paris: Médecine sciences publications-Lavoisier; 2012.
32. Association des collèges des enseignants d'immunologie de langue française. Immunologie fondamentale et immunopathologie: enseignements thématique et intégré : tissu lymphoïde et sanguin, immunopathologie et immuno-intervention. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2013.
33. Nicholson SE, Keating N, Belz GT. Natural killer cells and anti-tumor immunity. Mol Immunol. 9 déc 2017;
34. Vigneron N. Human Tumor Antigens and Cancer Immunotherapy. BioMed Res Int [Internet]. 2015 [cité 27 oct 2018];2015. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4487697/>
35. Vano Y, Terme M. L'immuno-oncologie pour les non immunologistes. Rev Immun Cancer. 2017;1(1):5-13.
36. Zitvogel L, Tesniere A, Kroemer G. Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion. Nat Rev Immunol. oct 2006;6(10):715-27.
37. Nelson BH. CD20+ B cells: the other tumor-infiltrating lymphocytes. J Immunol Baltim Md 1950. 1 nov 2010;185(9):4977-82.
38. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. Immunity. 25 juill 2013;39(1):1-10.
39. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature. 19 déc 2002;420(6917):860-7.
40. Multhoff G, Molls M, Radons J. Chronic Inflammation in Cancer Development. Front Immunol [Internet]. 12 janv 2012 [cité 16 sept 2018];2. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3342348/>
41. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. Cell. 19 mars 2010;140(6):883-99.

42. Swartz MA, Iida N, Roberts EW, Sangaletti S, Wong MH, Yull FE, et al. Tumor microenvironment complexity: emerging roles in cancer therapy. *Cancer Res.* 15 mai 2012;72(10):2473-80.
43. Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer.* 15 2012;12(4):298-306.
44. Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell.* 20 mars 2012;21(3):309-22.
45. Beatty GL, Gladney WL. Immune escape mechanisms as a guide for cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 févr 2015;21(4):687-92.
46. Shore ND. Advances in the understanding of cancer immunotherapy. *BJU Int.* 116(3):321-9.
47. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 22 mars 2012;12(4):252-64.
48. Galaine J, Godet Y, Adotévi O. Pour comprendre : l'activation lymphocytaire T. *Bull Cancer (Paris).* nov 2016;103 Suppl 1:S127-31.
49. Brunet JF, Denizot F, Luciani MF, Roux-Dosseto M, Suzan M, Mattei MG, et al. A new member of the immunoglobulin superfamily--CTLA-4. *Nature.* 16 juill 1987;328(6127):267-70.
50. Olive D, Golstein P. CTLA-4 et PD-1 : des origines aux anticorps. *Innov Thérapeutiques En Oncol.* 1 mai 2017;3(3):121-30.
51. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol.* août 1976;116(2):180-3.
52. Morgan DA, Ruscetti FW, Gallo R. Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human bone marrows. *Science.* 10 sept 1976;193(4257):1007-8.
53. Appelbaum FR. Hematopoietic-cell transplantation at 50. *N Engl J Med.* 11 oct 2007;357(15):1472-5.
54. Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, Kammula US, Hughes MS, Phan GQ, et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 juill 2011;17(13):4550-7.
55. Grillo-López AJ, White CA, Dallaire BK, Varns CL, Shen CD, Wei A, et al. Rituximab: the first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. *Curr Pharm Biotechnol.* juill 2000;1(1):1-9.
56. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 29 juill 2010;363(5):411-22.
57. Galluzzi L, Vacchelli E, Bravo-San Pedro J-M, Buqué A, Senovilla L, Baracco EE, et al. Classification of current anticancer immunotherapies. *Oncotarget.* 30 déc 2014;5(24):12472-508.
58. Herr HW, Morales A. History of bacillus Calmette-Guerin and bladder cancer: an immunotherapy success story. *J Urol.* janv 2008;179(1):53-6.
59. Meyer J-P, Persad R, Gillatt DA. Use of bacille Calmette-Guérin in superficial bladder cancer. *Postgrad Med J.* 1 août 2002;78(922):449-54.
60. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol.* août 1976;116(2):180-3.
61. Saluja M, Gilling P. Intravesical bacillus Calmette-Guérin instillation in non-muscle-invasive bladder cancer: A review. *Int J Urol.* 2018;25(1):18-24.
62. Marabelle A, Olive D. Anticorps thérapeutiques. *Corresp En Onco-Théranostic [Internet].* 2013 [cité 26 août 2018];II(1). Disponible sur:

- <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/19545.pdf>
63. Suzuki M, Kato C, Kato A. Therapeutic antibodies: their mechanisms of action and the pathological findings they induce in toxicity studies. *J Toxicol Pathol.* juill 2015;28(3):133-9.
64. European Medicines Agency. Résumé des caractéristiques Produit Mabthera [Internet]. [cité 26 août 2018]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000165/WC500025821.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf)
65. Vincent-Salomon A. HER2 et cancers du sein. *Corresp En Onco-Théranostic* [Internet]. 2012 [cité 26 août 2018];I(2). Disponible sur: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/18782.pdf>
66. European Medicines Agency. Résumé des caractéristiques produit Adcetris [Internet]. [cité 26 août 2018]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002455/WC500135055.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf)
67. European Medicines Agency. Résumé des caractéristique produit Kadcyra [Internet]. [cité 26 août 2018]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180316140510/anx\\_140510\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180316140510/anx_140510_fr.pdf)
68. European Medicines Agency. Résumé des caractéristiques produit Blincyto [Internet]. [cité 22 oct 2018]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/blincyto-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_fr.pdf)
69. Blanc C, Granier C, Tartour É. Vaccination antitumorale. *Innov Thérapeutiques En Oncol.* 1 mai 2017;3(3):149-57.
70. Ouzaid I, Ravery V. Sipuleucel-T : un vaccin contre le cancer de la prostate : « mode d'emploi » pour les urologues. </data/revues/11667087/v21i9/S1166708711001679/> [Internet]. 23 sept 2011 [cité 26 août 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/652851>
71. Eggermont AMM. Can immuno-oncology offer a truly pan-tumour approach to therapy? *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* sept 2012;23 Suppl 8:viii53-57.
72. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science.* 22 mars 1996;271(5256):1734-6.
73. Hodi FS, Mihm MC, Soiffer RJ, Haluska FG, Butler M, Seiden MV, et al. Biologic activity of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody blockade in previously vaccinated metastatic melanoma and ovarian carcinoma patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15 avr 2003;100(8):4712-7.
74. Phan GQ, Yang JC, Sherry RM, Hwu P, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, et al. Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 8 juill 2003;100(14):8372-7.
75. Ribas A, Camacho LH, Lopez-Berestein G, Pavlov D, Bulanhagui CA, Millham R, et al. Antitumor activity in melanoma and anti-self responses in a phase I trial with the anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody CP-675,206. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 déc 2005;23(35):8968-77.
76. Ribas A. Clinical development of the anti-CTLA-4 antibody tremelimumab. *Semin Oncol.* oct 2010;37(5):450-4.
77. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.*

19 août 2010;363(8):711-23.

78. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J*. nov 1992;11(11):3887-95.

79. Tseng SY, Otsuji M, Gorski K, Huang X, Slansky JE, Pai SI, et al. B7-DC, a new dendritic cell molecule with potent costimulatory properties for T cells. *J Exp Med*. 2 avr 2001;193(7):839-46.

80. Dong H, Zhu G, Tamada K, Flies DB, van Deursen JMA, Chen L. B7-H1 determines accumulation and deletion of intrahepatic CD8(+) T lymphocytes. *Immunity*. mars 2004;20(3):327-36.

81. Co-inhibitory molecules of the B7-CD28 family in the control of T-cell immunity. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 1 sept 2018]. Disponible sur:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15122199>

82. Chen L, Han X. Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future. *J Clin Invest*. sept 2015;125(9):3384-91.

83. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *N Engl J Med*. 28 juin 2012;366(26):2443-54.

84. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet Lond Engl*. 20 sept 2014;384(9948):1109-17.

85. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. avr 2015;16(4):375-84.

86. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 22 janv 2015;372(4):320-30.

87. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2 juill 2015;373(1):23-34.

88. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 9 nov 2017;377(19):1824-35.

89. European Medicines Agency. Résumé des caractéristiques produit Opdivo [Internet]. [cité 20 oct 2018]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_fr.pdf)

90. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 1 août 2015;16(8):908-18.

91. European Medicines Agency. Résumé des caractéristiques produits Keytruda [Internet]. [cité 2 sept 2018]. Disponible sur:

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003820/WC500190990.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf)

92. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 25 juin 2015;372(26):2521-32.

93. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 10 mai 2018;378(19):1789-801.
94. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de transparence de Yervoy du 7 juin 2017 [Internet]. 2017 [cité 2 sept 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15132\\_YERVOY\\_PIC\\_REEV\\_Avis3\\_CT15132&15764.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15132_YERVOY_PIC_REEV_Avis3_CT15132&15764.pdf)
95. INCA - Les cancers en France [Internet]. [cité 2 sept 2018]. Disponible sur: [http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers\\_en\\_france/yervoy\\_14\\_12\\_2011\\_avis\\_ct\\_11462.pdf](http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/yervoy_14_12_2011_avis_ct_11462.pdf) [Internet]. [cité 2 sept 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/yervoy\\_14\\_12\\_2011\\_avis\\_ct\\_11462.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/yervoy_14_12_2011_avis_ct_11462.pdf)
97. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, et al. Inhibition of Mutated, Activated BRAF in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 26 août 2010;363(9):809-19.
98. CT-15132\_YERVOY\_PIC\_REEV\_Avis3\_CT15132&15764.pdf [Internet]. [cité 2 sept 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15132\\_YERVOY\\_PIC\\_REEV\\_Avis3\\_CT15132&15764.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15132_YERVOY_PIC_REEV_Avis3_CT15132&15764.pdf)
99. CT-15561\_OPDIVO\_PIC\_EI\_association\_Yervoy\_melanome\_Avis2\_CT15561.pdf [Internet]. [cité 2 sept 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15561\\_OPDIVO\\_PIC\\_EI\\_association\\_Yervoy\\_melanome\\_Avis2\\_CT15561.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15561_OPDIVO_PIC_EI_association_Yervoy_melanome_Avis2_CT15561.pdf)
100. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de transparence du 3 février 2016 Nivolumab [Internet]. [cité 8 sept 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14655\\_OPDIVO\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT14655.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14655_OPDIVO_PIC_INS_Avis3_CT14655.pdf)
101. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 9 juill 2015;373(2):123-35.
102. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 oct 2015;373(17):1627-39.
103. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 2017;376(25):2415-26.
104. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 9 avr 2016;387(10027):1540-50.
105. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de transparence du 3 mai 2017 Pembrolizumab [Internet]. [cité 8 sept 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15634\\_KEYTRUDA\\_PIC\\_EI\\_poumon\\_Avis3\\_modifiele03052017\\_CT15634.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15634_KEYTRUDA_PIC_EI_poumon_Avis3_modifiele03052017_CT15634.pdf)
106. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 10 2016;375(19):1823-33.
107. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de transparence du 17 mai 2017 Pembrolizumab [Internet]. [cité 8 sept 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15941\\_KEYTRUDA\\_PIC\\_EI\\_poumon\\_1ere\\_ligne\\_Avis2\\_CT15941.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15941_KEYTRUDA_PIC_EI_poumon_1ere_ligne_Avis2_CT15941.pdf)



108. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 31 mai 2018;378(22):2078-92.
109. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 21 2017;389(10066):255-65.
110. European Commission approves Roche's Tecentriq in combination with Avastin and chemotherapy for the initial treatment of people with a specific type of metastatic lung cancer [Internet]. [cité 9 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2019-03-08.htm>
111. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 13 2018;379(24):2342-50.
112. INCA - Les cancers en France [Internet]. [cité 2 sept 2018]. Disponible sur: [http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers\\_en\\_france/](http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/)
113. WCLC 2018: IMpower132: Atezolizumab Plus Carboplatin and Pemetrexed in Stage IV Nonsquamous NSCLC - The ASCO Post [Internet]. [cité 3 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.ascopost.com/News/59304>
114. IMpower130: Progression-free survival (PFS) and safety analysis from a randomised phase 3 study of carboplatin + nab-paclitaxel (CnP) with or witho... | OncologyPRO [Internet]. [cité 3 févr 2019]. Disponible sur: <https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2018-Congress/IMpower130-Progression-free-survival-PFS-and-safety-analysis-from-a-randomised-phase-3-study-of-carboplatin-nab-paclitaxel-CnP-with-or-without-atezolizumab-atezo-as-first-line-1L-therapy-in-advanced-non-squamous-NSCLC>
115. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 14 juin 2018;378(24):2288-301.
116. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 nov 2018;379(21):2040-51.
117. Hellmann MD, Ciuleanu T-E, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med.* 31 mai 2018;378(22):2093-104.
118. ESMO Immuno-Oncology 2018: MYSTIC: First-Line Durvalumab With or Without Tremelimumab in Metastatic NSCLC - The ASCO Post [Internet]. [cité 3 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.ascopost.com/News/59583>
119. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 6 déc 2018;379(23):2220-9.
120. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 5 nov 2015;373(19):1803-13.
121. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de transparence du 5 octobre 2016 Nivolumab [Internet]. [cité 3 sept 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15277\\_OPDIVO\\_cancer\\_rein\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT15277.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15277_OPDIVO_cancer_rein_PIC_INS_Avis2_CT15277.pdf)
122. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab

- in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):312-22.
123. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017;376(11):1015-26.
124. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de transparence du 21 février 2018 Pembrolizumab [Internet]. [cité 8 sept 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16530\\_KEYTRUDA\\_carcinome\\_urothelial\\_PIC\\_EI\\_Avis3\\_CT16530.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16530_KEYTRUDA_carcinome_urothelial_PIC_EI_Avis3_CT16530.pdf)
125. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* nov 2017;18(11):1483-92.
126. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de transparence du 10 janvier 2018 Pembrolizumab [Internet]. [cité 8 sept 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16641\\_KEYTRUDA\\_PIS\\_EI\\_NON\\_DEMANDEE\\_Avis2\\_CT16641.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16641_KEYTRUDA_PIS_EI_NON_DEMANDEE_Avis2_CT16641.pdf)
127. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 24 2018;391(10122):748-57.
128. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Lond Engl.* 07 2017;389(10064):67-76.
129. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med.* 10 2016;375(19):1856-67.
130. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de transparence du 31 janvier 2018 Nivolumab [Internet]. [cité 3 sept 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16242\\_OPDIVO\\_ORL\\_PIC\\_EI\\_%20Avis3\\_CT16242.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16242_OPDIVO_ORL_PIC_EI_%20Avis3_CT16242.pdf)
131. Timmerman JM, Engert A, Younes A, Santoro A, Armand P, Fanale MA, et al. Checkmate 205 Update with Minimum 12-Month Follow up: A Phase 2 Study of Nivolumab in Patients with Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. *Blood.* 2 déc 2016;128(22):1110-1110.
132. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de transparence du 19 avril 2017 Nivolumab [Internet]. [cité 8 sept 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15891\\_OPDIVO\\_PIC\\_EI\\_LHC\\_Avis3\\_CT15891.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15891_OPDIVO_PIC_EI_LHC_Avis3_CT15891.pdf)
133. Moskowitz CH, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Radford JA, et al. Pembrolizumab in Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma: Primary End Point Analysis of the Phase 2 Keynote-087 Study. *Blood.* 2 déc 2016;128(22):1107-1107.
134. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de transparence du 4 avril 2018 Pembrolizumab [Internet]. [cité 8 sept 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16458\\_KEYTRUDA\\_LHc\\_PIC\\_EI\\_Avis3\\_CT16458.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16458_KEYTRUDA_LHc_PIC_EI_Avis3_CT16458.pdf)
135. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a

- multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* oct 2016;17(10):1374-85.
136. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 25 juin 2015;372(26):2509-20.
137. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz H-J, Morse MA, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1182-91.
138. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* juin 2016;17(6):717-26.
139. Janjigian YY, Ott PA, Calvo E, Kim JW, Ascierto PA, Sharma P, et al. Nivolumab ± ipilimumab in pts with advanced (adv)/metastatic chemotherapy-refractory (CTx-R) gastric (G), esophageal (E), or gastroesophageal junction (GEJ) cancer: CheckMate 032 study. *J Clin Oncol.* 20 mai 2017;35(15\_suppl):4014-4014.
140. Kang Y-K, Boku N, Satoh T, Ryu M-H, Chao Y, Kato K, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2 déc 2017;390(10111):2461-71.
141. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *The Lancet.* 24 juin 2017;389(10088):2492-502.
142. Commissioner O of the. Press Announcements - FDA approves first cancer treatment for any solid tumor with a specific genetic feature [Internet]. [cité 28 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm560167.htm>
143. Salgado R, Loi S. Tumour infiltrating lymphocytes in breast cancer: increasing clinical relevance. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):3-5.
144. Nanda R, Chow LQM, Dees EC, Berger R, Gupta S, Geva R, et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 2016;34(21):2460-7.
145. Adams S, Schmid P, Rugo HS, Winer EP, Loirat D, Awada A, et al. Pembrolizumab Monotherapy for Previously Treated Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: Cohort A of the Phase 2 KEYNOTE-086 Study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 26 nov 2018;
146. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 29 2018;379(22):2108-21.
147. Sherene Loi, MD, PhD, and Roberto Salgado, MD, PhD, on HER2+ Metastatic Breast Cancer: Results From PANACEA/KEYNOTE 014 from Harborside on Vimeo [Internet]. [cité 3 févr 2019]. Disponible sur: <https://player.vimeo.com/video/246296861>
148. Galaine J, Borg C. Utilisation de lymphocytes T génétiquement modifiés avec un récepteur antigénique chimérique (CAR) pour la thérapie cellulaire des cancers. *Innov Thérapeutiques En Oncol.* 1 mai 2017;3(3):158-68.
149. Rosenberg SA, Packard BS, Aebersold PM, Solomon D, Topalian SL, Toy ST, et al. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of

- patients with metastatic melanoma. A preliminary report. *N Engl J Med.* 22 déc 1988;319(25):1676-80.
150. Rosenberg SA, Restifo NP, Yang JC, Morgan RA, Dudley ME. Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* avr 2008;8(4):299-308.
151. Rossig C, Bollard CM, Nuchtern JG, Rooney CM, Brenner MK. Epstein-Barr virus-specific human T lymphocytes expressing antitumor chimeric T-cell receptors: potential for improved immunotherapy. *Blood.* 15 mars 2002;99(6):2009-16.
152. Pule MA, Savoldo B, Myers GD, Rossig C, Russell HV, Dotti G, et al. Virus-specific T cells engineered to coexpress tumor-specific receptors: persistence and antitumor activity in individuals with neuroblastoma. *Nat Med.* nov 2008;14(11):1264-70.
153. Yang Y, Jacoby E, Fry TJ. Challenges and Opportunities of Allogeneic Donor-Derived CAR T cells. *Curr Opin Hematol.* nov 2015;22(6):509-15.
154. Research C for BE and. Approved Products - KYMRIAHA (tisagenlecleucel) [Internet]. [cité 9 août 2018]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/cellulargenetherapyproducts/approvedproducts/ucm573706.htm>
155. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 1 févr 2018;378(5):439-48.
156. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant.* janv 2016;51(1):51-7.
157. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Primary Analysis of Juliet: A Global, Pivotal, Phase 2 Trial of CTL019 in Adult Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood.* 7 déc 2017;130(Suppl 1):577-577.
158. [ucm581226.pdf](https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/cellulargenetherapyproducts/approvedproducts/ucm581226.pdf) [Internet]. [cité 9 août 2018]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/cellulargenetherapyproducts/approvedproducts/ucm581226.pdf>
159. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 28 2017;377(26):2531-44.
160. Pang Y, Hou X, Yang C, Liu Y, Jiang G. Advances on chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy for oncotherapy. *Mol Cancer.* 16 mai 2018;17(1):91.
161. Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, Curran KJ. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Mol Ther - Oncolytics.* 1 janv 2016;3:16011.
162. Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood.* 30 2016;127(26):3321-30.
163. Morgan RA, Yang JC, Kitano M, Dudley ME, Laurencot CM, Rosenberg SA. Case Report of a Serious Adverse Event Following the Administration of T Cells Transduced With a Chimeric Antigen Receptor Recognizing ERBB2. *Mol Ther.* 1 avr 2010;18(4):843-51.
164. Forcade E, Dumas P-Y. CAR T-cells. *Innov Thérapeutiques En Oncol.* 1 sept 2015;1(1):34-7.
165. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer.* févr 2016;54:139-48.

166. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 11 2018;378(2):158-68.
167. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 25 juin 2015;372(26):2521-32.
168. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, Soni P, Chandra AB. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol [Internet].* 2017 [cité 9 sept 2018];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2017.00049/full#B28>
169. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 28 juin 2012;366(26):2443-54.
170. REISAMIC [Internet]. Gustave Roussy | 1er centre de lutte contre le cancer en Europe. [cité 19 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/reisamic>
171. ImmuCare : gestion des toxicités liées aux immunothérapies dans le traitement du cancer | Hospices Civils de Lyon [Internet]. [cité 19 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.chu-lyon.fr/fr/cancer-immucare>
172. Gandini S, Massi D, Mandalà M. PD-L1 expression in cancer patients receiving anti PD-1/PD-L1 antibodies: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* avr 2016;100:88-98.
173. Gibney GT, Weiner LM, Atkins MB. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. *Lancet Oncol.* déc 2016;17(12):e542-51.
174. Manson G, Norwood J, Marabelle A, Kohrt H, Houot R. Biomarkers associated with checkpoint inhibitors. *Ann Oncol.* 1 juill 2016;27(7):1199-206.
175. Buder-Bakhaya K, Hassel JC. Biomarkers for Clinical Benefit of Immune Checkpoint Inhibitor Treatment—A Review From the Melanoma Perspective and Beyond. *Front Immunol [Internet].* 28 juin 2018 [cité 19 sept 2018];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6031714/>
176. Hamid O, Schmidt H, Nissan A, Ridolfi L, Aamdal S, Hansson J, et al. A prospective phase II trial exploring the association between tumor microenvironment biomarkers and clinical activity of ipilimumab in advanced melanoma. *J Transl Med.* 28 nov 2011;9:204.
177. Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJM, Robert L, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature.* 27 nov 2014;515(7528):568-71.
178. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SAJR, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature.* 22 août 2013;500(7463):415-21.
179. Van Allen EM, Miao D, Schilling B, Shukla SA, Blank C, Zimmer L, et al. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science.* 9 oct 2015;350(6257):207-11.
180. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science.* 3 avr 2015;348(6230):124-8.
181. Duruisseaux M, Lize-Dufranc C, Badoual C, Bibeau F. Biomarqueurs prédictifs de l'efficacité des inhibiteurs de checkpoint immunitaire dans le traitement des cancers. *Ann Pathol.* 1 févr 2017;37(1):46-54.
182. Commissioner O of the. Press Announcements - FDA approves first cancer treatment for any solid tumor with a specific genetic feature [Internet]. [cité 23 sept

2018]. Disponible sur:

<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm560167.htm>

183. Martens A, Wistuba-Hamprecht K, Geukes Foppen M, Yuan J, Postow MA, Wong P, et al. Baseline Peripheral Blood Biomarkers Associated with Clinical Outcome of Advanced Melanoma Patients Treated with Ipilimumab. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 2016;22(12):2908-18.

184. Simeone E, Gentilcore G, Giannarelli D, Grimaldi AM, Caracò C, Curvietto M, et al. Immunological and biological changes during ipilimumab treatment and their potential correlation with clinical response and survival in patients with advanced melanoma. *Cancer Immunol Immunother CII.* juill 2014;63(7):675-83.

185. Iijima Y, Hirotsu Y, Amemiya K, Higashi S, Miyashita Y, Omata M. Rapid decrease of circulating tumor DNA predicted the treatment effect of nivolumab in a lung cancer patient within only 5 days. *Respir Med Case Rep.* 2017;22:31-3.

186. Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science.* 27 nov 2015;350(6264):1084-9.

187. Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science.* 27 nov 2015;350(6264):1079-84.

188. Champiat S, Derclé L, Ammari S, Massard C, Hollebecque A, Postel-Vinay S, et al. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 2017;23(8):1920-8.

189. 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). *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* janv 2009;45(2):228-47.

190. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 déc 2009;15(23):7412-20.

191. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Gargano M, Suda M, Ramaiya NH, Hodi FS. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 juill 2013;19(14):3936-43.

192. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):e143-52.

193. Lee JH, Long GV, Boyd S, Lo S, Menzies AM, Tembe V, et al. Circulating tumour DNA predicts response to anti-PD1 antibodies in metastatic melanoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 mai 2017;28(5):1130-6.

194. Observatoire Cancer : coût des traitements [Internet]. Institut Curie. [cité 16 sept 2018]. Disponible sur: <https://curie.fr/actualite/ouverture/observatoire-cancer-cout-des-traitements>

195. Les établissements de santé - édition 2018 - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 16 sept 2018]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/panoramas-de-la-drees/article/les-etablissements-de-sante-edition-2018>

196. Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers - Synthèse - Ref : ETIMMUNOSYN2018 [Internet]. [cité 16 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-immunotherapies-specifiques-dans-le-traitement-des-cancers-Synthese>

197. Plan Cancer 2014-2019 - Ref : PLANKPNRT14 [Internet]. [cité 16 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019>
198. Goldberg MV, Drake CG. LAG-3 in Cancer Immunotherapy. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2011;344:269-78.
199. Burugu S, Dancsok AR, Nielsen TO. Emerging targets in cancer immunotherapy. *Semin Cancer Biol.* oct 2018;52(Pt 2):39-52.
200. Granier C, Gey A, Dariane C, Mejean A, Timsit M-O, Blanc C, et al. Tim-3 - Biomarqueur et cible thérapeutique en cancérologie. *médecine/sciences.* 1 mars 2018;34(3):231-7.
201. Sakuishi K, Apetoh L, Sullivan JM, Blazar BR, Kuchroo VK, Anderson AC. Targeting Tim-3 and PD-1 pathways to reverse T cell exhaustion and restore anti-tumor immunity. *J Exp Med.* 27 sept 2010;207(10):2187-94.
202. Harvey C, Elpek K, Duong E, Simpson T, Shu CJ, Shallberg L, et al. Efficacy of anti-ICOS agonist monoclonal antibodies in preclinical tumor models provides a rationale for clinical development as cancer immunotherapeutics. *J Immunother Cancer.* 4 nov 2015;3(Suppl 2):O9.
203. Burris HA, Callahan MK, Tolcher AW, Kummar S, Falchook GS, Pachynski RK, et al. Phase 1 safety of ICOS agonist antibody JTX-2011 alone and with nivolumab (nivo) in advanced solid tumors; predicted vs observed pharmacokinetics (PK) in ICONIC. *J Clin Oncol.* 20 mai 2017;35(15\_suppl):3033-3033.
204. Dose Escalation and Expansion Study of GSK3359609 in Subjects With Selected Advanced Solid Tumors (INDUCE-1) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 7 oct 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02723955>
205. Anti-ICOS Monoclonal Antibody MEDI-570 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-cell Lymphoma Follicular Variant or Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 7 oct 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02520791>
206. Linch SN, McNamara MJ, Redmond WL. OX40 Agonists and Combination Immunotherapy: Putting the Pedal to the Metal. *Front Oncol.* 2015;5:34.
207. Turner JG, Rakhmilevich AL, Burdelya L, Neal Z, Imboden M, Sondel PM, et al. Anti-CD40 antibody induces antitumor and antimetastatic effects: the role of NK cells. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1 janv 2001;166(1):89-94.
208. Marin-Acevedo JA, Dholaria B, Soyano AE, Knutson KL, Chumsri S, Lou Y. Next generation of immune checkpoint therapy in cancer: new developments and challenges. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol.* 15 mars 2018;11(1):39.
209. Théate I, van Baren N, Pilotte L, Moulin P, Larrieu P, Renaud J-C, et al. Extensive profiling of the expression of the indoleamine 2,3-dioxygenase 1 protein in normal and tumoral human tissues. *Cancer Immunol Res.* févr 2015;3(2):161-72.
210. Incyte and Merck Provide Update on Phase 3 Study of Epacadostat in Combination with KEYTRUDA® (pembrolizumab) in Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma [Internet]. Incyte Corporation. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: <https://investor.incyte.com/news-releases/news-release-details/incyte-and-merck-provide-update-phase-3-study-epacadostat>
211. A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Epacadostat (INCB024360) in Subjects With Selected Cancers (INCB 24360-202 / MK-3475-037 / KEYNOTE-037/ ECHO-202) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178722>

212. Apetoh L, Ladoire S, Coukos G, Ghiringhelli F. Combining immunotherapy and anticancer agents: the right path to achieve cancer cure? *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. sept 2015;26(9):1813-23.
213. Ghiringhelli F, Bruchard M. Les nouvelles combinaisons thérapeutiques. *Innov Thérapeutiques En Oncol*. 1 mai 2017;3(3):177-85.
214. van der Most RG, Currie AJ, Mahendran S, Prosser A, Darabi A, Robinson BWS, et al. Tumor eradication after cyclophosphamide depends on concurrent depletion of regulatory T cells: a role for cycling TNFR2-expressing effector-suppressor T cells in limiting effective chemotherapy. *Cancer Immunol Immunother CII*. août 2009;58(8):1219-28.
215. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 30 juin 2011;364(26):2517-26.
216. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 31 mai 2018;378(22):2078-92.
217. Yan Y, Kumar AB, Finnes H, Markovic SN, Park S, Dronca RS, et al. Combining Immune Checkpoint Inhibitors With Conventional Cancer Therapy. *Front Immunol [Internet]*. 2018 [cité 14 oct 2018];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.01739/full>
218. Wang Y, Deng W, Li N, Neri S, Sharma A, Jiang W, et al. Combining Immunotherapy and Radiotherapy for Cancer Treatment: Current Challenges and Future Directions. *Front Pharmacol [Internet]*. 5 mars 2018 [cité 14 oct 2018];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5844965/>
219. Van Limbergen EJ, De Ruyscher DK, Olivo Pimentel V, Marcus D, Berbee M, Hoeben A, et al. Combining radiotherapy with immunotherapy: the past, the present and the future. *Br J Radiol [Internet]*. [cité 14 oct 2018];90(1076). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5603954/>
220. Hiniker SM, Chen DS, Reddy S, Chang DT, Jones JC, Mollick JA, et al. A systemic complete response of metastatic melanoma to local radiation and immunotherapy. *Transl Oncol*. déc 2012;5(6):404-7.
221. Callahan MK, Masters G, Pratilas CA, Ariyan C, Katz J, Kitano S, et al. Paradoxical activation of T cells via augmented ERK signaling mediated by a RAF inhibitor. *Cancer Immunol Res*. janv 2014;2(1):70-9.
222. Ribas A, Hodi FS, Callahan M, Konto C, Wolchok J. Hepatotoxicity with combination of vemurafenib and ipilimumab. *N Engl J Med*. 4 avr 2013;368(14):1365-6.
223. Ribas A, Butler M, Lutzky J, Lawrence DP, Robert C, Miller W, et al. Phase I study combining anti-PD-L1 (MEDI4736) with BRAF (dabrafenib) and/or MEK (trametinib) inhibitors in advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 20 mai 2015;33(15\_suppl):3003-3003.
224. Ribas A, Hodi FS, Lawrence DP, Atkinson V, Starodub A, Carlino MS, et al. Pembrolizumab (pembro) in combination with dabrafenib (D) and trametinib (T) for BRAF-mutant advanced melanoma: Phase 1 KEYNOTE-022 study. *J Clin Oncol*. 20 mai 2016;34(15\_suppl):3014-3014.
225. Manzano JL, Layos L, Bugés C, de los Llanos Gil M, Vila L, Martínez-Balibrea E, et al. Resistant mechanisms to BRAF inhibitors in melanoma. *Ann Transl Med [Internet]*. juin 2016 [cité 15 oct 2018];4(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4930524/>
226. Rini BI, Stein M, Shannon P, Eddy S, Tyler A, Stephenson JJ, et al. Phase 1 dose-escalation trial of tremelimumab plus sunitinib in patients with metastatic renal cell



carcinoma. *Cancer*. 15 févr 2011;117(4):758-67.

227. Amin A, Plimack ER, Infante JR, Ernstoff MS, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) in combination with sunitinib or pazopanib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol*. 20 mai 2014;32(15\_suppl):5010-5010.

228. Hodi FS, Lawrence D, Lezcano C, Wu X, Zhou J, Sasada T, et al. Bevacizumab plus ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *Cancer Immunol Res*. juill 2014;2(7):632-42.

229. Rizvi NA, Antonia SJ, Shepherd FA, Chow LQ, Goldman J, Shen Y, et al. Nivolumab (Anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) Maintenance as Monotherapy or in Combination With Bevacizumab (BEV) for Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Chemotherapy: Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys*. 15 nov 2014;90(5):S32.





N° d'identification :

**TITRE**

**Place et intérêt de l'immuno-oncologie dans le traitement des cancers**

Thèse soutenue le 13 mai 2019

Par Matthieu BRETON

**RESUME :**

En constante augmentation depuis 30 ans, le cancer est devenu un enjeu majeur de santé publique pour lequel la lutte s'est intensifiée dès 2003 avec le premier Plan Cancer. Après des décennies d'une prise en charge s'appuyant sur le trépied chirurgie-chimiothérapie-radiothérapie, auquel se sont ajoutées à l'aube des années 2000 les thérapies dites ciblées, une ancienne approche est sur le point de devenir un nouveau pilier incontournable du traitement des cancers : l'immuno-oncologie. Basées sur l'utilisation du système immunitaire qui élimine normalement chaque jour les cellules cancéreuses présentes dans l'organisme, les nouvelles immunothérapies ont démontré des résultats spectaculaires dans de nombreux types de cancers réputés pour leur mauvais pronostic. Confirmant ces dernières années ces bénéfices, les inhibiteurs de point de contrôle et les CAR T-cells sont aujourd'hui les deux principaux types de traitement développés. Au-delà de l'engouement suscité, l'immunothérapie des cancers s'accompagne de nombreux défis et questions médicales mais également sociétales auxquels la communauté médicale et scientifique toute entière s'attèle aujourd'hui à trouver des réponses. La révolution de l'immuno-oncologie est en marche et suscite un espoir important pour les patients atteints de cancer et les soignants.

**MOTS CLES :** cancer, immunothérapie, immuno-oncologie

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
M. Jean-Louis MERLIN	Unité de Biologie des tumeurs Institut de Cancérologie de Lorraine	<b>Expérimentale</b>	<input type="checkbox"/>
M. Alain HERRERA	Néant	<b>Bibliographique</b>	<input checked="" type="checkbox"/>
		<b>Thème</b>	<b>3</b>

<b><u>Thèmes</u></b>	<b>1 – Sciences fondamentales</b>	<b>2 – Hygiène/Environnement</b>
	<b>3 – Médicament</b>	<b>4 – Alimentation – Nutrition</b>
	<b>5 - Biologie</b>	<b>6 – Pratique professionnelle</b>

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 13 mai 2019

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE**

présenté par : Matthieu Breton

Sujet : Place et intérêt de l'immuno-oncologie dans le  
traitement des cancersJury :Président et co-directeur : M. Jean-Louis MERLIN,  
Pharmacien

Directeur : M. Alain HERRERA, Onco-hématologue

Juges : Mme Pauline GILSON, Pharmacien

M. Christos CHOUAÏD, Onco-pneumologue

Vu,

Nancy, le 26/04/2019

Le Président du Jury et co-Directeur

Directeur de Thèse

M. Jean-Louis MERLIN

M. Alain HERRERA

Vu et approuvé,

Nancy, le 2.05.2019

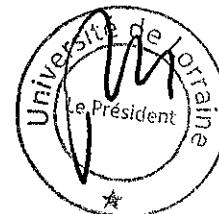
Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le

- 9 MAI 2019

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 10692