



A ce stade, le traitement du cancer par immunothérapie est encore relativement nouveau, mais il recèle un énorme potentiel.

L'immunothérapie anticancéreuse va-t-elle vraiment « changer la donne » ?

Le saviez-vous ?

1 375

C'est le nombre d'essais sur l'immunothérapie anticancéreuse répertoriés sur clinicaltrials.gov¹

Introduction

Pour soigner le cancer, on a généralement recours à la chirurgie, à la chimiothérapie ou à la radiothérapie, mais certaines des découvertes les plus prometteuses sont actuellement réalisées à l'aide d'un autre type de traitement : l'immunothérapie. Elle est déjà bien établie dans le traitement d'autres maladies comme la polyarthrite rhumatoïde et l'asthme allergique. Selon de nombreuses sources, l'immunothérapie représenterait une véritable révolution^{2,3}

¹ Voir <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=cancer+immunotherapy>; accessed 25 July 2017

² Voir BBC health; 9 October 2016; 'Immunotherapy cancer drug hailed as 'game changer'; <http://www.bbc.com/news/health-37588541>

³ Voir Ravulapati S, MD, et al.; 'Immunotherapy in Squamous Cell Skin Carcinoma: A Game Changer?'; © 2017 Elsevier; [http://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(17\)30011-6/fulltext](http://www.amjmed.com/article/S0002-9343(17)30011-6/fulltext)

dans la prise en charge du cancer. C'est ce que nous allons aborder dans les paragraphes suivants.

L'immunothérapie ne désigne pas un seul type de traitement, mais une variété de traitements qui exploitent la capacité du système immunitaire à lutter contre les maladies. Le cancer est une maladie intelligente capable de contourner, voire d'utiliser le système immunitaire pour se développer et s'étendre. L'immunothérapie peut inciter le système immunitaire à considérer le cancer comme une bactérie ou un virus, et donc à attaquer les cellules cancéreuses.

Histoire

L'immunothérapie anticancéreuse a déjà été étudiée comme option de traitement au 19^e siècle quand William B. Coley a injecté des bactéries vivantes sous forme inactives (toxines de Coley) dans des tumeurs pour susciter une réaction du système immunitaire et l'inciter à attaquer les cellules cancéreuses. Malheureusement, comme on comprenait mal le mécanisme d'action des toxines de Coley, de nombreux patients sont morts à la suite de ce traitement. L'intérêt pour les toxines de Coley a diminué lorsque la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie se sont imposées en tant que traitements de référence contre le cancer.

Au 20^e siècle, on a constaté que les cellules T (qui appartiennent au système immunitaire) s'attaquaient directement aux cellules cancéreuses ainsi qu'aux cellules infectées par une bactérie ou un virus. Dans les années 1970, on a dé-

couvert que l'interleukine 2 augmentait la production de cellules T. Cette approche s'est révélée assez efficace dans le traitement du cancer métastatique.⁴ Il a fallu attendre 1997 pour que la FDA approuve le premier anticorps monoclonal dans le traitement du lymphome non hodgkinien.⁵

Au cours des dix dernières années, d'importants progrès ont été réalisés dans la compréhension du fonctionnement des voies moléculaires et des signaux génétiques qui y sont émis. Cette avancée a permis le développement de plusieurs nouvelles immunothérapies de plus en plus efficaces contre de nombreux types de cancer.

Les différents types d'immunothérapie anticancéreuse

Anticorps monoclonaux

Ces anticorps synthétiques se composent de multiples copies d'un même type d'anticorps et peuvent agir de nombreuses façons différentes⁶ :

1. **Par liaison** : ils sont capables de se fixer sur des cellules cancéreuses spécifiques pour aider le système immunitaire à les identifier et à les attaquer.
2. **Par inhibition** : un système immunitaire en bonne santé utilise des molécules appelées « points de contrôle » pour stopper la suractivité et les dommages induits sur les cellules saines, mais certaines cellules cancéreuses sont capables de produire ces récepteurs moléculaires en grande quantité, ce qui désactive les cellules T anticancer du système immunitaire. Les anticorps monoclonaux peuvent inhiber les récepteurs des molécules de contrôle, y compris PD-1, PD-L1 et CTLA-4. Ils peuvent aussi inhiber les récepteurs moléculaires de facteur de croissance que les cellules cancéreuses utilisent pour survivre et se diviser.
3. **Par transport** : ils peuvent transporter des médicaments anticancéreux spécifiques ou des radiations directement vers les cellules cancéreuses.

⁴ Voir Rosenberg SA, et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med.* 1985;313(23):1485-1492

⁵ Voir Targeted Oncology; 21 August 2014; 'A Brief History of Immunotherapy'; <http://www.targetedonc.com/publications/special-reports/2014/immunotherapy-issue3/a-brief-history-of-immunotherapy>

⁶ Voir Cancer Research UK; Last review 27 November 2014; 'Monoclonal Antibodies'; <http://about-cancer.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in-general/treatment/biological-therapy/types/monoclonal-antibodies>

Vaccins contre le cancer⁷

Les vaccins sont généralement considérés comme un moyen de prévention contre l'apparition d'une maladie. En effet, on peut affirmer que certains vaccins très répandus contribuent à empêcher des virus spécifiques de se transformer en cancer.⁸ Néanmoins, il existe aussi des vaccins immunothérapeutiques capables de stimuler la réaction du système immunitaire après le diagnostic d'un cancer. Lors de leur injection dans l'organisme, les antigènes qu'ils contiennent peuvent soit conduire à l'activation de cellules T, soit à la production d'anticorps capables de cibler le cancer.

Virothérapie oncolytique⁹

Ce type de thérapie implique l'injection d'un virus génétiquement modifié dans la tumeur. Une fois entré dans les cellules cancéreuses, le virus se reproduit, entraînant leur éclatement et leur mort. A ce stade, des antigènes sont libérés et déclenchent une réaction du système immunitaire. Dans tout l'organisme, chaque cellule cancéreuse présentant les mêmes antigènes sera ciblée sans toucher les cellules saines.

Autres immunothérapies non spécifiques¹⁰

Les immunothérapies non spécifiques ne ciblent pas spécifiquement les cellules cancéreuses, mais peuvent être administrées seules ou en association avec un autre traitement pour contribuer à améliorer la réaction du système immunitaire face au cancer.

Tests compagnons

Le traitement ne représente qu'un aspect du parcours de soin d'un patient. Les médecins emploient désormais des outils de test compagnon (dispositifs in vitro ou outils d'imagerie) pour obtenir des informations leur permettant d'avoir recours aux traitements thérapeutiques, tels que l'immunothérapie, de manière sûre et efficace en évitant tout risque potentiel ou effet secondaire. Ces outils et dispositifs peuvent être utilisés à chaque étape du traitement d'un cancer afin d'identifier les patients susceptibles de bien ou de mal réagir à une thérapie, et pour surveiller leur

⁷ Voir Cancer.net; Approved April 2017; 'Understanding Immunotherapy' <http://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how-cancer-treated/immunotherapy-and-vaccines/understanding-immunotherapy>

⁸ Voir American Cancer Society; Last revision 8 August 2016; 'Cancer Vaccines'; <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/cancer-vaccines.html>

⁹ Voir footnote 7

¹⁰ Voir footnote 7

réaction en vue de procéder aux améliorations nécessaires.¹¹

Des perspectives positives

Plusieurs cas de rémission complète chez des patients atteints d'un cancer apparemment incurable ont été rapportés.¹² Différents traitements par immunothérapie sont désormais approuvés ou en cours d'évaluation pour de nombreux types de cancer.^{13,14} L'immunothérapie suscite un tel engouement que l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) l'a qualifiée de « progrès de l'année » en 2016.¹⁵ Les chercheurs se demandent également si l'association de l'immunothérapie avec la chirurgie ou la radiothérapie peut soigner plus de patients atteints d'un cancer en stade précoce.¹⁶

Dans le cadre de la lutte contre le cancer, le traitement du mélanome malin est l'une des applications principales de l'immunothérapie. Le mélanome est le cancer de la peau le plus mortel et son incidence a régulièrement augmenté au cours des trente à quarante dernières années. Depuis plus de trente ans, le traitement de référence est la dacarbazine, qui n'a toutefois pas démontré d'amélioration significative en termes de survie globale.¹⁷ En 2011, la FDA a approuvé l'ipilimumab pour le traitement du mélanome avancé et plusieurs autres immunothérapies ont été approuvées par la suite. Celles-ci incluent trois inhibiteurs de points de contrôle, un virus oncolytique, trois cytokines thérapeutiques et une polythérapie.¹⁸ Toutefois, le risque de mortalité reste élevé en raison de la nature agressive du mélanome malin. L'immunothérapie offre des avantages, mais la survie gagnée se mesure encore en mois et non en années, le

taux de survie à deux ans restant généralement inférieur à 30 %.¹⁹

Risques

Bien que l'immunothérapie implique moins d'effets secondaires que la chimiothérapie et la radiothérapie, elle peut néanmoins entraîner des problèmes importants. La plupart des effets secondaires sont à faible risque, par exemple de simples réactions cutanées semblables à une allergie, alors que d'autres exigent des soins immédiats, notamment l'inflammation intestinale et pulmonaire, ou les dysfonctionnements du système endocrinien. Des essais ont été interrompus en raison du décès de plusieurs patients.²⁰

Certaines critiques s'élèvent contre le nombre trop élevé d'essais en cours et leur manque de rigueur, les laboratoires pharmaceutiques adoptant une approche quelque peu dispersée dans l'espoir de trouver l'arme fatale contre le cancer.

Il existe un obstacle potentiel au succès de l'immunothérapie combinée : le coût qu'elle représente pour les systèmes de santé. En effet, un seul traitement par immunothérapie coûte plus de 100 000 dollars par patient et par an.²¹ On estime que les ventes d'inhibiteurs de points de contrôle atteindront 30 milliards de dollars d'ici 2022.²²

Impact sur le secteur de l'assurance

Les assureurs doivent suivre de près les avancées dans le traitement du cancer et réagir en conséquence. Certains marchés proposent déjà des produits permettant de prendre en charge une partie du coût élevé du traitement et des autres coûts associés, y compris hospitalisation/traitement ambulatoire, dépenses quotidiennes et indemnités journalières.

Si de nouveaux vaccins sont développés contre d'autres cancers et administrés en prophylaxie, l'incidence globale du cancer pourrait diminuer et le coût de certaines garanties pourrait être réduit. De plus, avec un meilleur taux de survie potentiel au cancer, on pourrait assister à une forte

¹¹ Voir US Food and Drug Administration; last update 10 October 2016; <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm407297.htm>

¹² Voir Bosely S; 4 February 2016; 'The closest thing yet to a cure for terminal cancer?'; <https://www.theguardian.com/science/2016/feb/04/revolutionary-drug-immune-system-advanced-cancer>

¹³ Voir Grady D; 12 July 2017; 'F.D.A. Panel Recommends Approval for Gene-Altering Leukemia Treatment'; <https://www.nytimes.com/2017/07/12/health/fda-novartis-leukemia-gene-medicine.html>

¹⁴ Voir National Cancer Institute; 30 May 2017; 'FDA Approves Immunotherapy Drugs for Patients with Bladder Cancer'; <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2017/approvals-fda-checkpoint-bladder>

¹⁵ Voir Vose, J.M, Clinical Cancer Advances 2016: Annual Report on Progress Against Cancer © 2016, American Society of Clinical Oncology; <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/jco.2015.65.8427>

¹⁶ Voir Patel, J, MD; 8 November 2016; '9 Things to Know About Immunotherapy and Lung Cancer'; <http://www.cancer.net/blog/2016-11/9-things-know-about-immunotherapy-and-lung-cancer>

¹⁷ Voir Bhatia, S, MD, et al.; Treatment of Metastatic Melanoma: An Overview; ©2009 Oncology Journal; <http://www.cancernetwork.com/melanoma/treatment-metastatic-melanoma-overview/page/0/1>

¹⁸ Voir Wolchok, J, M.D., Ph.D; 'What Makes Immunotherapy a Promising Treatment for Melanoma?'; <https://www.cancerresearch.org/cancer-immunotherapy/impacting-all-cancers/melanoma>

¹⁹ Voir Robert C, et al.; 'Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma'; ©2011 N Engl J Med 2011; 364:2517-2526; <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1104621>

²⁰ Voir Kenilworth, N.J.; July 5 2017; 'Merck Provides Further Update on Three Multiple Myeloma Studies Evaluating KEYTRUDA® (pembrolizumab) in Combination with Pomalidomide or Lenalidomide'; <http://www.businesswire.com/news/home/20170705006004/en/>

²¹ Voir Pietrangelo, A; 12 October 2016; 'The Value and Cost of Immunotherapy Cancer Treatments'; <http://www.healthline.com/health-news/value-and-cost-of-immunotherapy#1>

²² Voir Herper M; May 11 2017; Has Merck Lucked Into A \$10 Billion Drug?; <https://www.forbes.com/sites/matthewherper/2017/05/11/has-merck-lucked-into-a-10-billion-drug/#861f15288c8c>

hausse du nombre de personnes assurables présentant des antécédents de cancer avancé. Des études doivent être régulièrement menées pour s'assurer de la pertinence des produits proposés, avec des tarifs qui reflètent le véritable risque de mortalité et de morbidité.

Conclusions

La question posée au début de cet article consistait à savoir si l'immunothérapie allait « changer la donne » dans la lutte contre le cancer. A ce jour, le traitement du cancer par immunothérapie est encore relativement nouveau, mais il recèle un énorme potentiel. Certains succès remarquables ont été enregistrés, cependant les bénéfices significatifs semblent encore se limiter à une assez petite proportion de patients atteints de cancers spécifiques. De plus, les effets secondaires représentent encore un problème majeur. L'association de l'immunothérapie avec d'autres traitements et l'utilisation de tests compagnons seront probablement essentiels pour améliorer le taux de survie au cancer.

Contact



Stuart Crichton
Tarificateur Sénior
Tél. +353 1 633-8894
stuart.crichton@hannover-re.com

Bibliographie

AMERICAN CANCER SOCIETY; Last revision 8 August 2016; 'Cancer Vaccines'; Retrieved on 25 July 2017 from: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/cancer-vaccines.html>

BBC HEALTH; 9 October 2016; 'Immunotherapy cancer drug hailed as 'game changer''; Retrieved on 25 July 2017 from: <http://www.bbc.com/news/health-37588541>

BHATIA, S. MD, Tykodi, S, MD, PhD, and Thompson. J, MD; Treatment of Metastatic Melanoma: An Overview; ©2009 Oncology Journal; Retrieved on 25 July 2017 from: <http://www.cancernetwork.com/melanoma/treatment-metastatic-melanoma-overview/page/0/1>

BOSELY, Sarah; 4 February 2016; 'The closest thing yet to a cure for terminal cancer?'; Retrieved on 25 July 2017 from: <https://www.theguardian.com/science/2016/feb/04/revolutionary-drug-immune-system-advanced-cancer>

CANCER.NET; Approved April 2017; 'Understanding Immunotherapy'; <http://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how-cancer-treated/immunotherapy-and-vaccines/understanding-immunotherapy>

CANCER RESEARCH UK; Last review 27 November 2014; 'Monoclonal Antibodies'; Retrieved on 25 July 2017 from:

<http://about-cancer.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in-general/treatment/biological-therapy/types/monoclonal-antibodies>

CLINICALTRIALS.GOV; Retrieved on 25 July 2017 from:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=cancer+immunotherapy&Search=Search>

GRADY, Denise; 12 July 2017; 'F.D.A. Panel Recommends Approval for Gene-Altering Leukemia Treatment'; Retrieved on 25 July 2017 from:

<https://www.nytimes.com/2017/07/12/health/fda-novartis-leukemia-gene-medicine.html>

HERPER, Matthew; May 11 2017; Has Merck Lucked Into A \$10 Billion Drug?; Retrieved on 25 July 2017 from:

<https://www.forbes.com/sites/matthewherper/2017/05/11/has-merck-lucked-into-a-10-billion-drug/#861f15288c8c>

KENILWORTH, N.J.; July 5 2017; 'Merck Provides Further Update on Three Multiple Myeloma Studies Evaluating KEYTRUDA® (pembrolizumab) in Combination with Pomalidomide or Lenalidomide'; Retrieved on 25 July 2017 from:

<http://www.businesswire.com/news/home/20170705006004/en/>

NATIONAL CANCER INSTITUTE; 30 May 2017; 'FDA Approves Immunotherapy Drugs for Patients with Bladder Cancer'; Retrieved on 25 July 2017 from:

<https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2017/approvals-fda-checkpoint-bladder>

PATEL, J, MD; 8 November 2016; '9 Things to Know About Immunotherapy and Lung Cancer'; Retrieved on 25 July 2017 from:

<http://www.cancer.net/blog/2016-11/9-things-know-about-immunotherapy-and-lung-cancer>

PIETRANGELO, A; 12 October 2016; 'The Value and Cost of Immunotherapy Cancer Treatments'; Retrieved on 25 July 2017 from:

<http://www.healthline.com/health-news/value-and-cost-of-immunotherapy#1>

RAVULAPATI S, MD, Leung C, MD, Poddar N, MD, Tu Y, MD, PhD; 'Immunotherapy in Squamous Cell Skin Carcinoma: A Game Changer?'; © 2017 Elsevier; Retrieved on 25 July 2017 from:

[http://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(17\)30011-6/fulltext](http://www.amjmed.com/article/S0002-9343(17)30011-6/fulltext)

ROBERT C, Thomas L, Bondarenko I, et al.; 'Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma'; ©2011 N Engl J Med 2011; 364:2517-2526; Retrieved on 25 July 2017 from:

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1104621>

ROSENBERG SA, Lotze MT, Muul LM, et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. N Engl J Med. 1985;313(23):1485-1492

TARGETED ONCOLOGY; 21 August 2014; 'A Brief History of Immunotherapy'; Retrieved on 25 July 2017 from: <http://www.targetedonc.com/publications/special-reports/2014/immunotherapy-issue3/a-brief-history-of-immunotherapy>

US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION; last update 10 October 2016; Retrieved on 25 July 2017 from:

<https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm407297.htm>

VOSE, J.M, Clinical Cancer Advances 2016: Annual Report on Progress Against Cancer © 2016, American Society of Clinical Oncology; Retrieved on 25 July 2017 from: <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/jco.2015.65.8427>

WOLCHOK, J, M.D., Ph.D; 'What Makes Immunotherapy a Promising Treatment for Melanoma?'; Retrieved on 25 July 2017 from:

<https://www.cancerresearch.org/cancer-immunotherapy/impacting-all-cancers/melanoma>