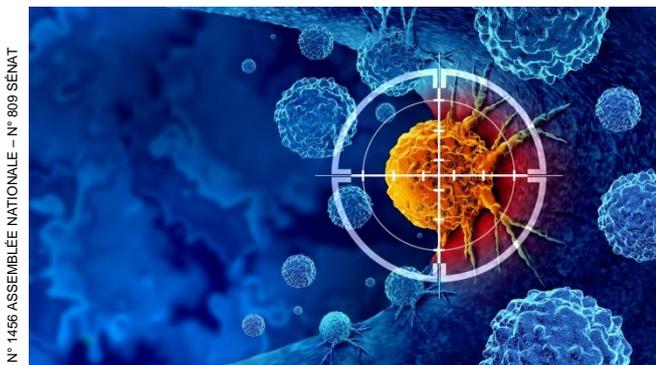


Note n° 40 — Avancées thérapeutiques en oncologie — Juin 2023



N° 1456 ASSEMBLÉE NATIONALE – N° 809 SÉNAT

©AdobeStock_585879447

■ Contexte

Les cancers sont l'une des principales causes de décès dans le monde¹, avec 10 millions de morts en 2019². Ce fardeau sanitaire est porté principalement par les pays développés où l'espérance de vie est plus élevée³. Ainsi, en 2018, 382 000 nouveaux cas et 157 400 décès ont été dénombrés en France métropolitaine, faisant du cancer la première cause de mortalité prématurée, devant les maladies cardiovasculaires⁴.

Le poids économique correspondant s'avère considérable. Pour la France en 2017, le coût des soins s'élevait à 16,5 milliards d'euros et le coût total (incluant pertes de production, politiques de prévention, etc.) était de 18,3 milliards d'euros, en augmentation de 48 % par rapport à 2004⁵.

■ Importance de la prévention et du diagnostic

Les avancées thérapeutiques des dernières années ont permis de réels progrès en termes de survie et de qualité de vie des patients, mais le curatif ne constitue que l'un des leviers permettant de réduire l'impact sanitaire et social des cancers.

En effet, une part importante de ces maladies est liée au mode de vie⁶ et l'on estime que 40 % des cancers pourraient être évités en France, notamment les 19,8 % dus au tabac (68 000 nouveaux cas par an) et 8 % dus à l'alcool (28 000 nouveaux cas par an)⁴. De même, un diagnostic précoce est susceptible d'améliorer considérablement les chances de guérison des patients⁷.

Résumé

- Depuis plusieurs années, de nouveaux traitements reposant sur des approches moléculaires complètent – sans le remplacer – l'arsenal thérapeutique contre le cancer.
- Plus précis et efficaces, ces traitements ont permis de réels progrès pour la survie des patients et continuent de porter de nombreux espoirs.
- La personnalisation des traitements tend à transformer les cancers en une somme de maladies rares ; elle entraîne une hausse significative des coûts de traitement.

Philippe Berta, député
Laure Darcos, sénatrice

Aussi, les techniques de prévention et de diagnostic, non couvertes par la présente note, constituent des maillons essentiels de la lutte contre le cancer et doivent faire l'objet de recherches et de politiques publiques ambitieuses.

■ Traitements historiques

Classiquement, la prise en charge oncologique des tumeurs solides repose sur la chirurgie, qui vise à l'exérèse de la tumeur, mais aussi sur la chimiothérapie et sur la radiothérapie, qui visent à éliminer les cellules cancéreuses.

Si de nouvelles thérapies basées sur des approches moléculaires complètent depuis quelques années cet arsenal thérapeutique, les traitements historiques restent aujourd'hui centraux dans la prise en charge oncologique. En 2020, la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie ont été respectivement utilisées pour 395 300, 347 400 et 227 352 patients (contre seulement 51 684 patients traités par des inhibiteurs de points de contrôle et 234 patients traités par des cellules CAR-T)⁴.

Ces techniques historiques connaissent elles-mêmes de nombreux développements qui permettent d'améliorer leur efficacité tout en réduisant leurs effets secondaires⁸. Les développements de la coelioscopie, de la thoracoscopie, l'utilisation de l'assistance de marqueurs tumoraux fluorescents et, plus récemment, de l'assistance par des robots ont permis de réaliser des

interventions chirurgicales moins invasives qui réduisent les complications liées à des lésions parasites. Il est ainsi aujourd'hui possible d'intervenir sur des tumeurs jusqu'alors inopérables (au niveau de la moelle épinière notamment). L'amélioration de la précision de l'irradiation et les progrès en matière de dosimétrie ont également permis de perfectionner les traitements de radiothérapie. De plus, des techniques, comme la protonthérapie, qui utilise un faisceau de protons, ou la curiethérapie, dans laquelle les rayonnements sont diffusés par voie interne, permettent de mieux éliminer les tissus tumoraux tout en préservant les tissus sains environnants⁹.

■ Nouvelles thérapies

Ces dernières années, la meilleure compréhension des cancers au niveau moléculaire a permis l'émergence d'une « médecine de précision », fondée sur la personnalisation des traitements, grâce à de nouvelles thérapies adaptées aux anomalies spécifiques rencontrées chez les patients.

Cette nouvelle approche s'est traduite par un changement de paradigme : la pathologie n'est plus caractérisée par la localisation de la tumeur mais par les caractéristiques moléculaires de celle-ci, de très nombreux sous-types de cancer pouvant exister pour un même organe¹⁰. Des tests diagnostiques, réalisés à partir de biopsies de la tumeur ou de cellules tumorales circulantes, s'avèrent dès lors nécessaires pour identifier les altérations moléculaires présentes et orienter la prescription¹¹.

• Thérapies ciblées

Des thérapies ciblées ont tout d'abord été développées afin de bloquer la croissance ou la propagation de la tumeur, en agissant à l'origine du développement ou de la dissémination des cellules cancéreuses. Les différences entre les cellules saines et les cellules tumorales permettent de cibler spécifiquement ces dernières et de minimiser les effets secondaires.

Des petites molécules inhibitrices, susceptibles de se lier à des protéines spécifiques pour arrêter ou modifier leur fonction et ainsi inhiber la progression tumorale, peuvent être utilisées. C'est notamment le cas des inhibiteurs de tyrosine kinases, enzymes jouant un rôle essentiel dans la signalisation cellulaire, qui permettent de bloquer la prolifération de certaines lignées cellulaires cancéreuses¹².

Il est également possible d'utiliser des anticorps qui, en reconnaissant des antigènes spécifiques des cellules tumorales¹³, peuvent bloquer les mécanismes biologiques impliqués dans leur multiplication¹⁴ ou entraîner leur lyse par cytotoxicité dépendante du complément (CDC) ou par cytotoxicité à médiation

cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)¹⁵. Ils peuvent aussi être utilisés « armés », c'est-à-dire liés à un ou plusieurs produits cytotoxiques (molécules de chimiothérapie ou de radiothérapie) qu'ils dirigent sélectivement vers les cellules cancéreuses¹⁶. Cette méthode permet l'utilisation de molécules qui seraient trop toxiques en chimiothérapie systémique classique.

Bien que de nombreux travaux soient en cours et qu'un enthousiasme subsiste concernant ces approches, leurs résultats restent aujourd'hui parcellaires. Tout d'abord, la majorité des cancers ne peuvent pas faire l'objet d'une thérapie ciblée efficace, faute d'une anomalie moléculaire décisive qui pourrait constituer une cible thérapeutique. Par ailleurs, si ces traitements sont efficaces pour réduire la progression de la maladie, seule une fraction d'entre eux permet d'améliorer le taux de survie globale des patients, en raison d'apparition de phénomènes de résistance à court ou moyen terme. Enfin, l'hétérogénéité des tumeurs constitue un obstacle important : les cellules tumorales ne sont pas toutes identiques et peuvent en conséquence présenter des réponses différentes au traitement¹⁷.

• Immunothérapies

Pour former une tumeur, les cellules cancéreuses doivent échapper aux défenses du système immunitaire. Les traitements d'immunothérapie ont pour objectif de restaurer l'efficacité du système immunitaire afin de lui permettre de reconnaître et de détruire ces cellules¹⁸.

Depuis quelques années, cette approche a permis de prolonger considérablement la survie de patients pour lesquels il n'existait aucun traitement efficace¹⁹, en apportant notamment des bénéfices sur la survie à long terme, plus rares avec les thérapies ciblées. Les immunothérapies sont indéniablement la voie de recherche la plus dynamique et la plus prometteuse en oncologie, avec plus de 6 000 essais cliniques en cours²⁰.

- Thérapie par inhibiteurs de points de contrôle (« checkpoints ») immunitaire (ICI) et anticorps multispécifiques

Si les anticorps peuvent être utilisés comme thérapies ciblées, ils peuvent également être utilisés comme immunothérapies, en tant qu'activateurs du système immunitaire. C'est en tant qu'inhibiteurs de points de contrôle immunitaire que les anticorps ont constitué la révolution thérapeutique des immunothérapies de ces dernières années²¹.

Les points de contrôle immunitaire sont des protéines situées à la surface des lymphocytes T qui empêchent le système immunitaire d'attaquer les cellules. Or, les cellules cancéreuses détournent ce mécanisme de contrôle pour se rendre invisibles aux défenses de l'organisme ; elles produisent à leur surface des molécules susceptibles de se lier aux points de contrôle

immunitaire des lymphocytes et inhibent ainsi la réponse du système immunitaire. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ont pour objectif de bloquer ce mécanisme afin de permettre aux lymphocytes T de détruire les cellules tumorales²².

Indépendante de l'histologie tumorale, l'efficacité de ce type de traitement est influencée par plusieurs paramètres biologiques : présence d'infiltrats lymphocytaires dans la tumeur, expression du récepteur ciblé, microenvironnement tumoral, etc.²³ Bien que seule une fraction de patients réponde à ces traitements (aux alentours de 30 % en moyenne, avec de fortes variations selon le type de cancer), la réponse est généralement de longue durée et susceptible de conduire à des guérisons au stade métastatique.

Depuis la première autorisation de mise sur le marché en 2011, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ont connu un important développement²⁴. Les anticorps anti-PD1/PDL1²⁵, tels le nivolumab (Opdivo, BMS) ou le pembrolizumab (Keytruda, MSD)²⁶, sont aujourd'hui utilisés pour plus d'une vingtaine d'indications et continuent de faire l'objet de nombreuses recherches²⁷. De nouveaux résultats prometteurs pourraient notamment être obtenus en les utilisant en tant que traitement néo-adjuvant (avant la chirurgie). Par ailleurs, de nombreux travaux tentent d'identifier de nouveaux récepteurs susceptibles d'être ciblés par ce type de thérapie²⁸.

Un autre type d'immunothérapie repose sur l'utilisation d'anticorps multispécifiques, c'est-à-dire des anticorps possédant plusieurs sites de liaison. Ils peuvent ainsi se lier simultanément à des cellules du système immunitaire (lymphocytes T ou NK) et à des cellules cancéreuses, favorisant la destruction de ces dernières²⁹. Cette approche offre la possibilité de cibler plusieurs antigènes tumoraux (grâce à des anticorps trispécifiques voire quadrispécifiques) et donc de faire face à l'hétérogénéité des cellules tumorales³⁰.

- Thérapies cellulaires

La thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) consiste à prélever, modifier et utiliser les lymphocytes T d'un patient pour traiter son propre cancer. Les lymphocytes sont génétiquement modifiés de manière à produire des récepteurs reconnaissant les antigènes des cellules cancéreuses puis réinjectés au patient³¹.

Malgré des effets secondaires qui peuvent être importants lors de l'injection³², cette stratégie est particulièrement efficace pour traiter les cancers liquides (leucémie, lymphome, myélome). Cependant, en tant que traitement autologue³³, cette approche pâtit de coûts importants et de capacités de production limitées. Si plusieurs travaux sont en cours afin d'améliorer le processus de production, en se passant de virus pour la

modification génétique des lymphocytes T, voire en tentant de modifier *in vivo* les lymphocytes T par thérapie génique, la solution idéale reposerait sur le développement d'un traitement allogénique³⁴. Néanmoins, en l'état actuel des recherches, cet objectif demeure une perspective de long terme, les cellules allogéniques étant éliminées rapidement par l'organisme³⁵.

L'utilisation de cette approche pour des tumeurs solides fait face, par ailleurs, à une absence de marqueur tumoral idéal – c'est-à-dire suffisamment exprimé par les cellules tumorales sans l'être par des cellules saines³⁶ –, à l'hétérogénéité de ces tumeurs, à leur microenvironnement physico-chimiquement perturbé qui prévient l'action des lymphocytes T ou à la difficulté d'accès aux cellules tumorales. La thérapie par lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL) peut cependant permettre d'obtenir des résultats, en injectant, après leur multiplication, des lymphocytes capables de détecter naturellement les mutations spécifiques de la tumeur, obtenus à partir d'une biopsie.

- Vaccins

La réponse immunitaire peut être stimulée et dirigée envers les cellules cancéreuses au travers de vaccins curatifs³⁷, administrant des antigènes tumoraux (ou de molécules codant pour ceux-ci tels les ARNs messagers).

Si les premières approches utilisant des antigènes partagés (retrouvés chez plusieurs patients) ont été longtemps infructueuses³⁸, de nouvelles approches portant sur les antigènes « privés » (ou néo-antigènes, propres à la tumeur de chaque patient) montrent aujourd'hui des résultats plus prometteurs. Cette perspective devient aujourd'hui réaliste grâce aux progrès des techniques de séquençage, qui permettent d'identifier les mutations spécifiques du patient, et à l'amélioration des procédés de production, qui rend possible la confection d'un vaccin personnalisé dans un délai raisonnable. Des résultats encourageants ont été récemment obtenus avec des vaccins à ARNm, injectant du matériel génétique ensuite traduit en protéines tumorales³⁹. En induisant la production de lymphocytes T cytotoxiques, la vaccination pourrait s'avérer particulièrement efficace en combinaison d'inhibiteurs de points de contrôle, ceux-ci ne fonctionnant qu'en présence d'un infiltrat lymphocytaire intra-tumoral suffisamment important. Néanmoins, comme pour les cellules CAR-T, ce type de stratégie individualisée implique d'importants coûts de traitement.

A plus longue échéance, de récentes découvertes permettent d'envisager une vaccination plus universelle⁴⁰. Dans les cellules cancéreuses, des transposons (ou « gènes sauteurs »), généralement silencieux, se trouvent réactivés et induisent la

production de protéines aberrantes. Les antigènes ainsi exprimés, absents des cellules saines et communs à diverses formes de cancer, pourraient constituer des cibles idéales pour un vaccin pan-cancer.

■ Position de la recherche française

Entre 2015 et 2019, la France se plaçait au 7^{ème} rang mondial du point de vue du nombre de publications en recherche oncologique⁴¹. En participant à environ 10 % des études interventionnelles portant sur le cancer au niveau mondial en 2019, elle se plaçait au 3^{ème} rang sur ce critère, derrière la Chine et les États-Unis.

Comme pour le reste de la recherche française en biologie-santé, on observe un déclassement depuis quelques années, principalement dû à un sous-financement de la recherche en comparaison des meilleurs standards internationaux⁴². Pour les essais cliniques, et malgré de récentes améliorations, l'attractivité française continue de souffrir de délais de mise en place des essais perçus comme trop longs⁴³.

■ Accessibilité et prix des traitements

• Accessibilité

Bien que le délai entre l'autorisation de mise sur le marché et l'inscription sur la liste des médicaments remboursables soit relativement important en France⁴⁴, le dispositif d'accès précoce permet aux patients français d'accéder de manière anticipée aux traitements considérés comme particulièrement innovants⁴⁵.

Toutefois, l'Observatoire sociétal des cancers fait valoir qu'il existe d'importantes inégalités dans l'accès aux traitements, dont les plus innovants, accentuant de ce fait les inégalités de santé sociales et géographiques existantes⁴⁶. On peut également souligner des difficultés d'accès à certains tests diagnostiques, qui empêchent l'utilisation de médicaments personnalisés, et les pénuries qui affectent certains médicaments essentiels⁴⁷.

Sans remettre en cause l'exigence de qualité applicable à l'évaluation de nouvelles thérapies⁴⁸, plusieurs des personnes entendues ont estimé que la doctrine de la Haute Autorité de santé (HAS) à l'égard de certains nouveaux traitements était inadaptée⁴⁹. Par exemple, la rareté de certaines mutations ciblées rend difficile la constitution de larges essais randomisés. En outre, dans les cas où les premières phases des essais cliniques montrent des résultats exceptionnels face à des formes de cancers de mauvais pronostic, l'utilisation d'un bras de contrôle dans les phases suivantes peut être perçue comme non-éthique en raison des pertes de chance induites pour les patients qui y sont enrôlés.

• Prix

En comparaison des thérapies traditionnelles, le prix des traitements innovants est souvent bien supérieur (jusqu'à plusieurs centaines de milliers d'euros par

patient) en raison des efforts de R&D nécessaires, de coûts de production parfois supérieurs, et de marchés plus restreints dans le cas de traitements personnalisés^{43,50}. Aussi, d'après l'Assurance maladie, le coût moyen d'une année de vie gagnée est passé de 15 877 € en 1996 à 175 968 € en 2016⁵¹.

À l'avenir, cette tendance est susceptible d'avoir un impact sur l'équilibre financier du système de protection sociale et d'interroger l'équité d'accès aux meilleurs traitements disponibles.

■ Recommandations

- Soutenir financièrement le développement de traitements innovants en France⁵², de la recherche fondamentale au développement industriel, et encourager la mise en place de partenariats public-privé.
- Renforcer le rôle de programmation et coordination de l'INCa pour la recherche en oncologie et s'en servir de modèle pour simplifier l'organisation de la recherche publique en biologie-santé.
- Développer la disponibilité des tests diagnostiques, indispensables pour la médecine de précision, et permettre leur remboursement. Accroître le nombre de plateformes de génomique, en développant la relation public-privé.
- Permettre une mise en place plus rapide des essais cliniques, de façon à augmenter l'attractivité française pour la recherche, en offrant notamment de nouveaux moyens aux Comités de protection des personnes (CPP).
- Inviter la Haute Autorité de santé (HAS) à adapter ses modèles d'évaluation pour les traitements innovants.
- Accroître le nombre de conseillers en génétique, de bio-informaticiens et d'attachés de recherche clinique en milieu hospitalier en faisant appel à des acteurs d'origine scientifique.
- Réformer l'Objectif national des dépenses d'assurance maladie (ONDAM) pour permettre une gestion pluriannuelle des dépenses de médicaments innovants.
- Associer autant que possible aux décisions les chercheurs, associations de patients, médecins et industriels.

Sites Internet de l'Office :

<http://www.assemblee-nationale.fr/commissions/opecest-index.asp>

<http://www.senat.fr/opecest>

Personnes consultées

Norbert Ifrah, président de l'Institut national du cancer

Manuel Rodrigues, président de la Société française du cancer

Daniel Nizri, président de la Ligue contre le cancer

Patrick Chames, directeur de recherche CNRS, responsable de l'équipe de recherche « Anticorps thérapeutiques et immunociblage » au Centre de recherche en cancérologie de Marseille

Maha Ayyoub, PU-PH à l'Institut universitaire du cancer de Toulouse-Oncopole et à l'Université Paul Sabatier, directrice de l'équipe de recherche « Immunité anti-tumorale et immunothérapie » au Centre de recherches en cancérologie de Toulouse

Hervé Brailly, président du Conseil de surveillance d'Innate Pharma

Jean-Yves Blay, président d'Unicancer, Sophie Beaupère, déléguée générale d'Unicancer, et Muriel Dahan, directrice de la recherche et du développement d'Unicancer

Marion Alcantara, présidente de la Société française d'immunothérapie du cancer

Eric Quéméneur, directeur général adjoint en charge de la recherche et du développement de Transgene

Aurélien Marabelle, PU-PH à l'Institut Gustave-Roussy, responsable du « Laboratoire de recherche translationnelle en immunothérapie »

Christian Deleuze, directeur général délégué à l'innovation de Sanofi, Marielle Chiron, directrice du centre de recherche en immuno-oncologie de Sanofi M, et Cécile Orsini, senior scientist à Sanofi

Caroline Robert, PU-PH à l'Institut Gustave Roussy, chef du service de dermatologie et directrice de l'équipe de recherche « Résistance adaptative aux thérapies anti-cancéreuses »

Bernard Pau, président de la société Mabqi

Références

¹ G. A. Roth *et al.*, *Lancet* 2018, 392, 1736 ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32203-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7)).

² GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators, *Lancet* 2020, 396, 1204 ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)).

³ H. Sung *et al.*, *CA Cancer J. Clin.* 2021, 71, 209 (<https://doi.org/10.3322/caac.21660>).

⁴ INCa, « *Panorama des cancers en France* », 2022 (<https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-Edition-2022>).

⁵ La hausse observée est principalement due à une augmentation de l'incidence. Voir : Asteres, « *Le coût du cancer en France : une forte hausse* », 2020 (<https://asteres.fr/site/wp-content/uploads/2020/02/ASTERES-CANCER-FEV-2020-comprese.pdf>).

⁶ G. Danaei *et al.*, *Lancet* 2005, 366, 1784 ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67725-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67725-2)).

⁷ a) H. Cho *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2014, 49, 187 (<https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lqu014>) ; b) A. M. Aravanis *et al.*, *Cell* 2017, 168, 571 (<https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.030>) ; c) A. K. Mattox *et al.*, *Sci. Transl. Med.* 2019, 11, eaay19 (<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aay1984>). À titre d'exemple, les retards de diagnostic et de traitement dus à la première vague de Covid-19 (entre mars et juillet 2020) ont été estimés susceptibles d'entraîner une surmortalité due au cancer de 1000 à 6000 patients en France dans les années à venir. Voir : J.-Y. Blay *et al.*, *ESMO Open* 2021, 6, 100134 (<https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100134>).

⁸ L'amélioration des techniques d'imagerie a également permis des actions plus ciblées en offrant une meilleure définition de la localisation et du volume de la tumeur. On peut aussi souligner le développement de nouveaux traitements destructeurs, utilisant ultrasons, radiofréquences, lasers, micro-ondes ou cryothérapie, et pouvant être utilisés de manière complémentaire ou alternative.

⁹ Dans le cas d'une radiothérapie conventionnelle aux rayons X, des cancers secondaires se développent chez environ 5 % des patients. Voir : C. B. Dracham *et al.*, *Radiat. Oncol. J.* 2018, 36, 85 (<https://doi.org/10.3857%2Froj.2018.00290>). Ces techniques font cependant face à un nombre d'appareils et de spécialistes formés limités. Voir : J.-M. Hannoun-Lévi *et al.*, *Cancer Radiother.* 2020, 24, 876 (<https://doi.org/10.1016/j.canrad.2020.03.010>).

¹⁰ Inversement, une même anomalie peut être constatée dans des cancers touchant des organes différents. C'est notamment le cas des altérations touchant le gène NTRK (codant pour le récepteur TRK), permettant l'usage de thérapies qui ciblent ce

récepteur et s'avèrent efficaces indépendamment de l'organe en cause. Voir : E. Cocco *et al.*, *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2018, 15, 731 (<https://doi.org/10.1038/s41571-018-0113-0>).

¹¹ E. R. Malone *et al.*, *Genome Med.* 2020, 12, 8 ([E. R. Malone et al., Genome Med. 2020, 12, 8](https://doi.org/10.1038/s41571-018-0113-0)). Récemment, une équipe de chercheurs français a introduit le concept de « volatolomique induite » qui consiste à utiliser des sondes activables par les tumeurs afin d'identifier, à partir de traceurs expirés, les marqueurs tumoraux. Voir : R. Châtre *et al.*, *Chem. Sci.* 2023, 14, 4697 (<https://doi.org/10.1039/D2SC06797H>).

¹² C. Pottier *et al.*, *Cancers* 2020, 12, 731 (<https://doi.org/10.3390/cancers12030731>).

¹³ Outre le ciblage d'antigènes spécifiques des cellules tumorales, la conception d'anticorps dont l'affinité de liaison dépend du pH permet de cibler sélectivement les cellules tumorales, dont l'environnement est plus acide. Voir : T. Klaus *et al.*, *J. Biomed. Sci.* 2021, 28, 11 (<https://doi.org/10.1186/s12929-021-00709-7>).

¹⁴ D. Zahavi *et al.*, *Antibodies* 2020, 9, 34; (<https://doi.org/10.3390/antib9030034>).

¹⁵ G. J. Weiner, *Nat. Rev. Cancer* 2015, 15, 361 (<https://doi.org/10.1038/nrc3930>).

¹⁶ L'utilisation d'anticorps « armés » permet d'observer un effet « bystander » : une fois la cellule détruite, la molécule cytotoxique est relarguée et peut détruire des cellules voisines. Ce mécanisme permet de contrer partiellement l'hétérogénéité tumorale, les cellules voisines n'exprimant pas nécessairement le récepteur visé.

¹⁷ A. Marusyk *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer* 2010, 1805, 105 (<https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2009.11.002>).

¹⁸ Dès la fin du XIXe siècle, le docteur William B. Coley avait observé que la stimulation du système immunitaire par l'inoculation de souches bactériennes permettait d'observer une régression tumorale. Voir : G. S. Kienle *et al.*, *Glob. Adv. Health Med.* 2012, 1, 92 (<https://doi.org/10.7453%2Fgahmj.2012.1.1.016>).

¹⁹ A. D. Waldman *et al.*, *Nat. Rev. Immunol.* 2020 20, 651 (<https://doi.org/10.1038/s41577-020-0306-5>).

²⁰ <https://clinicaltrials.gov/>

²¹ R.-M. Lu *et al.*, *J. Biomed. Sci.* 2020, 27, 1 (<https://doi.org/10.1186/s12929-019-0592-z>).

²² Cette découverte a valu à James P. Allison et à Tasuku Honjo le prix Nobel de médecine en 2018.

²³ R. Bai *et al.*, *Biomark Res.* 2020, 8, 34 (<https://doi.org/10.1186/s40364-020-00209-0>).

²⁴ R. Zaim *et al.*, *J. Cancer Policy* 2022, 33, 100346 (<https://doi.org/10.1016/j.jcpo.2022.100346>).

²⁵ Il est possible d'agir au niveau du récepteur PD1 (*programmed cell death protein 1*) présent sur les lymphocytes T ou du récepteur PDL1 (*programmed death-ligand 1*) présent sur les cellules tumorales. La plupart des inhibiteurs de points de contrôle mis sur le marché visent ce couple de récepteurs.

²⁶ Le pembrolizumab est en passe de devenir le médicament le plus lucratif au monde avec un chiffre d'affaires devant dépasser les 20 milliards de dollars en 2023, tandis que celui du nivolumab est d'environ 10 milliards. Voir : A. Brown *et al.*, « Evaluate Vantage 2023 Preview » 2022 (<https://info.evaluate.com/rs/607-YGS-364/images/Vantage%20Preview%20Report%202023.pdf>).

²⁷ a) L. Hirsch *et al.*, *Br. J. Cancer* 2019, 120, 3 (<https://doi.org/10.1038/s41416-018-0294-4>) ; b) S. Upadhaya *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2021, 20, 503 (<https://doi.org/10.1038/d41573-021-00100-z>).

²⁸ S. Jeong *et al.*, *Immune Netw.* 2020, 20, e3 (<https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e3>).

²⁹ H. G. Shin *et al.*, *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 5686 (<https://doi.org/10.3390/ijms23105686>).

³⁰ Cependant, l'augmentation du nombre d'antigènes visés augmente également le risque de déclenchement de réactions auto-immunes.

³¹ A. N. Miliotou *et al.*, *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2018, 19, 5 (<https://doi.org/10.2174/1389201019666180418095526>).

³² Au cours de la première injection, il existe un risque élevé de syndrome de libération de cytokines, susceptible de conduire à un choc cytokinique. Voir : D. Porter *et al.*, *J. Hematol. Oncol.* 2018, 11, 35 (<https://doi.org/10.1186/s13045-018-0571-y>).

³³ Le donneur et le receveur des lymphocytes T étant la même personne.

³⁴ J. Zhao *et al.*, *J. Hematol. Oncol.* 2018, 11, 132 (<https://doi.org/10.1186/s13045-018-0677-2>).

³⁵ Des CAR-NK allogéniques ont pu être développés mais font pour l'instant face à une faible persistance. Voir : S. Nguyen *et al.*, *Bull. Cancer* 2021, 108, S81 (<https://doi-org.insb.bib.cnrs.fr/10.1016/j.bulcan.2021.06.007>).

³⁶ Les marqueurs ciblés dans le cas des cancers liquides (CD19 et CD20) ne sont également exprimés que par les cellules B qui ne sont pas indispensables et sont régénérées à l'issue du traitement.

³⁷ Ces vaccins sont utilisés pour traiter la maladie et non pas pour prévenir celle-ci comme c'est le cas des vaccins prophylactiques utilisés en infectiologie.

-
- ³⁸ Les patients porteurs d'une même tumeur partagent moins de 10 % d'antigènes communs.
- ³⁹ Des essais cliniques sont notamment conduits sur le mélanome et le cancer colorectal par BioNTech, Moderna et Gritstone. En France, un vaccin à vecteur recombinant, développé par l'entreprise Transgene, devrait entrer en phase 2 en 2023.
- ⁴⁰ N. M. Shah *et al.*, *Nat. Genet.* 2023, 55, 631 (<https://doi.org/10.1038/s41588-023-01349-3>).
- ⁴¹ CNCR, FHF Cancer, « *Quelle est la place de la France en recherche en cancérologie ?* », 2021 (https://cncr.fr/wp-content/uploads/2021/06/CNCR-FHF-LaRechercheEnCancerologie_vf.pdf).
- ⁴² « *Le financement et l'organisation de la recherche en biologie-santé* », Rapport de MM. Gérard Longuet, sénateur, et Cédric Villani, député, fait au nom de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, déposé le 15 juillet 2021- Assemblée nationale n° 4373 (15^e législature), Sénat n° 770 (2020-2021) (<https://www.senat.fr/rap/r20-770/r20-770.html>). Entre 1980 et 1984, la France se plaçait au 5^{ème} rang mondial du point de vue du nombre de publications en recherche oncologique (voir référence précédente).
- ⁴³ Rapport n° 4275 (15^e législature) de Mme Audrey Dufeu et M. Jean-Louis Touraine, députés, en conclusion des travaux de la mission d'information sur les médicaments (https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/cion-soc/115b4275_rapport-information.pdf).
- ⁴⁴ Ce délai était de 490 jours entre 2017 et 2020, la France se classant au 20^{ème} rang sur les 39 pays évalués. Voir : IQVIA, « *EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2021 Survey* », 2022 (<https://www.efpia.eu/media/676539/efpia-patient-wait-indicator-update-july-2022-final.pdf>).
- ⁴⁵ En prenant en compte l'accès anticipé permis par le dispositif d'accès précoce, la France se place à la deuxième place en termes de délais d'accès entre 2016 et 2018. Voir : L. Khalfallah-Neelz, « *Les différents systèmes d'accès au marché en Europe : les inégalités de remboursement et de délais d'accès aux soins d'oncologie entre les pays* », 2022 (<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03930146/document>).
- ⁴⁶ Observatoire sociétal des cancers, « *Face au cancer, l'épreuve du parcours de soins – Rapport 2018/2019* », 2019 (https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/docs/observatoire_societal_des_cancers_rapport_2018-2019_0.pdf).
- ⁴⁷ Voir la commission d'enquête du Sénat sur la pénurie de médicaments et les choix de l'industrie pharmaceutique française.
- ⁴⁸ « *Traitements contre le cancer : "Le bénéfice des nouveaux médicaments, évalué à court terme, est trop incertain"* », *Le Monde*, 2023 (https://www.lemonde.fr/sciences/article/2023/05/19/traitements-contre-le-cancer-le-benefice-des-nouveaux-medicaments-evalue-a-court-terme-est-trop-incertain_6173985_1650684.html).
- ⁴⁹ Z. Chaffin, « *Ces médicaments innovants qui ne sont pas disponibles en France pour soigner les patients* », *Le Monde* 2023 (https://www.lemonde.fr/economie/article/2023/06/04/ces-medicaments-innovants-qui-ne-sont-pas-disponibles-en-france-pour-soigner-les-patients_6176149_3234.html). Des progrès ont toutefois été récemment réalisés, la nouvelle doctrine de la commission de transparence (CT) de la HAS permettant de valoriser une amélioration du service médical rendu (ASMR) même en cas de comparaison non directe, justifiée et robuste méthodologiquement. Voir : A. Vanier *et al.*, *BMJ Evid.-Based Med.* 2023, *in press* (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjebm-2022-112091>).
- ⁵⁰ C. Saout, C. Pajares y Sanchez, « *Prix et accès aux traitements médicamenteux innovants* », 2017 (<https://www.lecese.fr/travaux-publies/prix-et-acces-aux-medicaments-innovants>).
- ⁵¹ Caisse nationale de l'assurance maladie, « *Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : les propositions de l'Assurance Maladie pour 2018* », 2017 (<https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/2017-rapport-propositions-pour-2018-charges-produits>).
- ⁵² L'effort de recherche et développement doit atteindre et dépasser les 3 % du produit intérieur brut, fixés comme objectif par la « stratégie de Lisbonne » adoptée en 2000.