

Le point sur les traitements médicaux

Dr Bernard ESCUDIER, oncologue, Gustave Roussy – Villejuif

De 1992 à 2005, c'était le début des traitements médicaux et seuls deux médicaments d'immunothérapie existaient, l'interleukine 2 et l'interféron.

De nombreux médicaments sont arrivés ensuite jusqu'en 2012, les antiangiogéniques, puis en 2016, une nouvelle génération d'immunothérapie est arrivée.

La prochaine étape sera d'essayer de combiner un certain nombre de stratégies développées dans le passé pour améliorer les résultats des traitements.

1 - Deux grandes familles de médicaments

Les antiangiogéniques

L'angiogenèse est un mécanisme tout à fait normal, quand le corps est en manque d'oxygène, il s'adapte alors en sécrétant certains facteurs pour pallier ce manque comme le HIF¹ qui engendre la production de globules rouges.

Ce facteur a une durée de vie très courte, car il n'est pas nécessaire au corps humain de produire trop longtemps une grande quantité de globules rouges.

Pour éviter l'accumulation de ce facteur, le corps sécrète une protéine nommée VHL² qui contrôle la production de la molécule HIF.

Ce mécanisme devient anormal lorsque que le corps développe de nouveaux vaisseaux pour alimenter des cellules cancéreuses. La tumeur sécrète des facteurs de croissance qui vont attirer vers elle des vaisseaux qui vont lui permettre de grossir et d'envoyer des métastases dans le reste du corps.

¹ HIF : facteur induit par l'hypoxie (manque d'apport en oxygène au niveau des tissus)

² VHL : du nom des chercheurs von Hippel et Lindau

Dans le cancer du rein, la protéine VHL est très souvent anormale et ne contrôle plus la molécule HIF et par conséquent les facteurs de croissance de l'angiogénèse comme le facteur VEGF³.

Les antiangiogéniques ont alors été développés pour inhiber le VEGF afin de diminuer la vascularisation et donc l'alimentation en oxygène des tumeurs.

Le suivi de leur efficacité se fait à l'aide d'un scanner. Soit la tumeur diminue en taille, soit elle se nécrose de l'intérieur sans forcément diminuer de taille.

Ces médicaments sont relativement efficaces mais entraînent de nombreux effets secondaires.

Des effets liés au mécanisme d'action :

- en agissant sur les vaisseaux, parfois cela induit des hypertension artérielles
- en agissant sur le rein, on augmente la capacité de filtrer les protéines et cela peut entraîner des protéinuries
- il existe également un faible risque cardiaque

Ou des effets liés à d'autres récepteurs tels que :

- syndrome main-pied
- irritation des muqueuses intestinales et buccales
- blanchiment des poils.

Ces effets sont réversibles mais entraînent des désagréments dans la vie quotidienne.

L'immunothérapie

Le but de l'immunothérapie est d'essayer d'utiliser le système immunitaire.

Avant avec les cytokines (interleukine 2, interféron), la stimulation était grossière. Depuis 20 ans, on a compris comment fonctionne le système immunitaire.

Il fonctionne bien contre les infections, et il est capable de reconnaître les cellules cancéreuses. Le problème, c'est que pour éviter qu'il ne s'emballe, des freins se mettent automatiquement en place au bout de quelques jours afin qu'il ne s'épuise pas.

Ce que l'on essaie de faire depuis une quinzaine d'année, c'est de restaurer le système immunitaire pour prolonger son action.

Les médicaments d'aujourd'hui permettent d'inhiber les récepteurs qui « freinent » le système immunitaire. Les anticorps viennent se fixer sur les récepteurs CTLA-4 et/ou PD-1⁴ et permettent aux lymphocytes d'agir sur la cellule tumorale.

2 - Comment montrer qu'un médicament est efficace ?

La démarche est relativement longue, elle passe par 3 phases avant d'être acceptée par les autorités de santé française.

³ VEGF : facteur de croissance pour les nouveaux vaisseaux sanguins

⁴ CTLA-4 et PD-1 : récepteurs de protéine qui inhibent les réponses immunitaires.

La phase 1 va permettre de savoir si le nouveau médicament est efficace et administrable à l'homme, et de connaître la dose à laquelle il doit être administré. Certains médicaments ne passent pas cette phase car inefficaces ou beaucoup trop toxiques.

La phase 2 va permettre de déterminer l'efficacité du médicament sur un groupe homogène de patients. Cette phase permettra de savoir si éventuellement il peut devenir un futur traitement de référence.

La phase 3 permettra de démontrer si l'efficacité du nouveau médicament est supérieure aux médicaments déjà en place en les comparant entre eux. Il n'est pas toujours possible de le comparer avec un médicament équivalent et il faut parfois le comparer avec un placebo.

3 - Les grandes avancées à venir

Globalement, les combinaisons de ces médicaments sont plus efficaces qu'un seul. Elles sont parfois plus toxiques mais pas toujours.

Il existe actuellement 2 types de combinaisons, soit deux immunothérapies, soit un antiangiogénique et une immunothérapie.

Le critère principal est la survie globale. L'autre critère est le taux de régression des tumeurs, ce critère est mesurable à l'aide des scanners.

Aujourd'hui, on arrive à des régressions complètes à l'aide des combinaisons, le taux de survie sans progression est également plus important.

4 - Quelles sont les questions à résoudre ?

La première est de faire autoriser le médicament plus rapidement afin qu'il puisse être remboursé.

Après la phase d'étude et de présentation à l'ensemble de la communauté, il y a une première acceptation par l'agence européenne. L'acceptation par la France peut prendre parfois 6 mois avant l'autorisation et le remboursement.

Même si l'on sait que l'association de deux immunothérapies serait plus efficace sur certains patients, il n'est encore pas possible de l'administrer aux Français alors que cette combinaison a été approuvée en Europe.

La deuxième est de choisir entre deux types de combinaison. La recherche de biomarqueurs d'efficacité serait une solution, mais les recherches sont longues.

A l'heure actuelle, les combinaisons de deux médicaments semblent être meilleure, mais pas forcément sur les patients de bon pronostic sur lesquels le Sutent ou le Votrient restent les plus efficaces.

Le troisième point, c'est de chercher à faire encore mieux en associant par exemple 3 médicaments au lieu de deux et la recherche de nouveaux médicaments.

Enfin, l'idéal serait de guérir tout le monde et de prévenir les rechutes. On connaît aujourd'hui le taux de rechute après une opération. Plus le risque de rechute est important et plus il faudrait un traitement efficace. On parle alors de traitements adjuvants afin de prévenir le risque d'apparition de métastases. Les antiangiogéniques n'ont pas montré une grande efficacité en traitement adjuvant, cependant il y a de bons espoirs avec l'immunothérapie.

5 - Questions / Réponses

Quand on est sous traitement de 1^{ère} intention type Sutent, est-ce que la combinaison de deux immunothérapies ou d'une immunothérapie avec un antiangiogénique serait plus efficace ? Comment choisir entre les deux ?

Quand un médicament ne fonctionne plus, on a « la chance » d'avoir plusieurs médicaments approuvés qui peuvent encore être efficaces.

Pour l'instant, l'immunothérapie en 2^{ème} intention ne peut se faire qu'avec le Nivolumab seul.

On sait aujourd'hui que l'association de deux immunothérapies ou d'une immunothérapie et d'un antiangiogénique est meilleure, mais malheureusement le remboursement actuel ne se fait que pour les monothérapies.

Que voulez-vous dire par patient de bon pronostic ?

Ce pronostic est lié à plusieurs critères, notamment le délai entre le diagnostic de la maladie et la première métastase, plus ce temps est long et meilleur sera le pronostic. L'état général est également un critère, le Performance Status donne une idée de l'état général du patient. A PS 0, le patient mène une vie normale, à PS 3, le patient est le plus souvent alité.

Le facteur de pronostic est également lié aux examens de sang (anémie, nombre de plaquettes, excès de calcium, etc.). Quand tous ces facteurs sont bons, on sait que le patient est de bon pronostic.

Qu'est-ce que signifie une étude avec un placebo ?

Les patients qui entrent en étude clinique et qui sont susceptibles de recevoir un placebo sont informés.

L'effet placebo est réel. Il y a des effets secondaires voire des régressions de métastases dans les groupes qui ont reçu le placebo même si les patients n'ont pas eu la molécule active. Le placebo induit quelque chose dans la psychologie des patients.

Ni le patient, ni le médecin ne sont au courant afin d'éviter de biaiser l'étude et afin de se comporter de la même façon entre les deux groupes.

Existe-t-il des contre-indications pour l'immunothérapie comme le port de prothèse ou la greffe ?

Pas de contre-indication connue pour les prothèses mammaires. Par contre, pour des greffes de moelle ou d'organes, il est possible qu'il y ait des interactions avec les médicaments anti-rejets.

Existe-t-il un intérêt supérieur à passer à une combinaison de traitements si l'on est déjà sous immunothérapie depuis 2 ans ?

La combinaison est probablement plus toxique, l'étude Titan est en cours afin d'en savoir plus, il n'y a pas encore de réponse.

S'il y a une stabilité depuis 2 ans sous une immunothérapie seule, l'ajout d'un deuxième médicament ne sera pas forcément bénéfique.

Combien de temps pour que les bithérapies ou trithérapies soient remboursées ?

Une fois que l'approbation est faite par l'agence européenne du médicament, chaque pays approuve plus ou moins vite le traitement. En France, il faut compter entre 6 et 18 mois pour que le nouveau traitement soit validé et remboursé. Les associations de patients comme ARTuR peuvent essayer de faire bouger les choses.

Quel est le meilleur traitement pour des métastases osseuses ?

Ces sont des métastases douloureuses et difficiles à traiter. Le traitement local type radiothérapie, opération ou cryothérapie reste le plus adapté.

Il existe des médicaments qui agissent sur l'os mais qui entraînent d'autres effets secondaires, notamment en association avec les antiangiogéniques.

Actuellement, dans le programme de recherche BIONIK qui s'arrête dans 6 mois, que va-t-il se passer pour moi après ?

Le programme de recherche BIONIK est la première étude internationale basée sur le profil moléculaire des gènes exprimés par les tumeurs. La manière dont les patients répondent peut être différente. On sait qu'il existe des bons profils pour les antiangiogéniques et des bons profils pour les immunothérapies. Les protocoles comme celui-ci ont une durée limitée, car il faut à un moment donné analyser les données.

Le traitement pour les patients continuera malgré la fin du protocole si le besoin existe.

Existe-t-il des études sur la durée de traitement du Nivolumab et les conséquences d'un arrêt ?

On peut arrêter le traitement, quel qu'il soit s'il y a une régression complète.

Le problème de la régression partielle, c'est de savoir quand il est possible d'arrêter. Au bout de 2 ans, la décision d'arrêter peut-être prise, quitte à reprendre plus tard s'il y a de nouveau une aggravation.

Les données sur ces arrêts de traitements pourront être exploitées sans passer par des études cliniques.

Que peut-on dire après une forte fièvre qui survient le lendemain d'une immunothérapie ?

Ce que l'on peut dire, c'est qu'il n'y a pas de médicament parfait, il y a parfois des coïncidences et les effets secondaires ne sont pas forcément liés aux traitements. Il existe aussi des effets brutaux qui peuvent arriver. En règle générale, les effets secondaires en immunothérapie sont plus faibles mais des effets aigus sont possibles.

Existe-t-il une corrélation entre le Nivolumab et le microbiote ?

Il existe un impact réel du microbiote sur le système immunitaire. Il faut des microbes pour que le système immunitaire fonctionne ; sans microbe, les tumeurs progressent malgré les traitements.

Des souris ne répondant pas aux traitements d'immunothérapie se sont mises à y répondre après une mise en contact avec des selles de patients y répondant. Les microbes ont été isolés puis donnés aux souris et cela fonctionnait également. La prochaine étape sera l'essai sur l'homme en donnant des probiotiques.

Les antibiotiques modifient également l'efficacité de l'immunothérapie, sans doute dû au changement du microbiote affecté par leur prise.

Pourquoi avoir donné des « doses par kilo » au début du traitement d'immunothérapie puis revenir à une dose unique (« flat dose ») pour tous ?

On pensait faire mieux avec l'immunothérapie en donnant une dose en fonction du poids et finalement on est revenu à une dose unique, qui est probablement trop élevée dans certains cas. Mais cela fait partie du côté empirique de la recherche médicale.

Peut-on espérer un autre mode de prise avec les immunothérapies ?

Les anticorps ne passent pas la barrière intestinale et la prise en cachet ne sera donc pas possible. Le mode d'injection en sous cutané ou en intramusculaire est étudié.

Quelle est la relation entre l'efficacité des antiangiogéniques et les effets secondaires ?

Il y a une corrélation entre l'efficacité des antiangiogéniques et les effets secondaires. Globalement, plus il y a d'effets secondaires et plus il y a de médicament qui passe dans le sang. Il faut trouver la bonne dose pour que le traitement soit efficace et supportable.

Est-ce qu'une étude a été mise en place sur le régime cétogène à la suite du questionnaire de l'année dernière ?

Le protocole est écrit mais il n'y a pas encore de financement. Le projet n'est pas tombé à l'eau.

Est-ce que les études que vous nous présentez ne sont accessibles que sur Paris ?

Il y a des centres qui font plus d'études que d'autres, on essaie de faire en sorte que les études soient réparties sur plusieurs centres en France. Les études servent à faire avancer la recherche, mais on peut également être soigné de son cancer sans celles-ci.

Est-il possible d'augmenter la dose de Sutent pour augmenter son efficacité ?

Pour le Sutent, c'est 50 mg pour tous. Une dose supérieure a été testée sur des patients ayant peu d'effets secondaires mais le bénéfice n'est pas complètement démontré.

Est-ce que l'immunothérapie fonctionne sur les cancers papillaires de type 2 ?

Elle fonctionne mieux sur les cancers à cellules claires. L'association de deux immunothérapies semble plus efficace sur les cancers papillaires. Il y a pas mal d'études en cours dont une comparant le Sutent à deux immunothérapies dans le cas de cancers papillaires.

Qu'en est-il du dépistage précoce sur le cancer du rein ?

On essaie depuis de nombreuses années de trouver des cellules circulantes qui pourraient servir de marqueurs ou de suivre l'efficacité d'un traitement.

À la différence d'autres cancers, il y a très peu de cellules circulantes dans le cancer du rein. Il y a des recherches en cours, mais avec beaucoup d'échecs.

À la suite de forts effets secondaires, est-il préférable de rester à une dose inférieure de Sutent ou d'augmenter la prise et les temps de pause ?

La dose de 25 mg est peut-être simplement la dose qu'il faut, car il y a une bonne diffusion du médicament dans le sang. Si la maladie est contrôlée avec cette dose, c'est que c'est le bon dosage.

Compte-rendu rédigé par Sylvie Maudry, bénévole de l'association A.R.Tu.R. Ce compte-rendu est la propriété d'A.R.Tu.R. et ne peut être utilisé que pour un usage strictement privé. Toute autre utilisation est interdite sans autorisation préalable d'A.R.Tu.R.