



Quelle place pour les associations de l'immunothérapie à la chimiothérapie ou de plusieurs immunothérapies ?

Gaëlle Douchet, Sandrine Aspeslagh

Reçu le 10 novembre 2016
Accepté le 9 mars 2017
Disponible sur internet le :
19 avril 2017

Université Paris-Saclay, Gustave-Roussy Cancer Centre, Drug Development
Department (DITEP), 94805 Villejuif, France

Correspondance :

Sandrine Aspeslagh, université Paris-Saclay, Gustave-Roussy Cancer Centre, Drug
Development Department (DITEP), 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif, France.
sandrine.aspeslagh@gustaveroussy.fr

Mots clés

Immunothérapie
Chimiothérapie
Associations de
traitements anti-
néoplasiques
Thérapies anti-cancer
Inhibiteurs d'immune
checkpoints

Keywords

Immunotherapy
Chemotherapy
Anticancer drug
combinations
Therapy-related cancer
Immune checkpoint
inhibitors

Résumé

L'inhibition des immunecheckpoints par les anticorps anti-PD(L)1 ou anti-CTLA4 a pu permettre des réponses prolongées et pourrait potentiellement être un traitement curatif pour un certain nombre de patients ayant un cancer à un stade avancé. La révolution actuelle liée aux traitements d'immunothérapie a donné un nouvel espoir aux patients atteints de cancers et aux médecins oncologues. Cependant, une majorité de patients ne répond pas aux inhibiteurs des immunecheckpoints et de nouvelles possibilités thérapeutiques sont en cours d'étude dans plusieurs essais cliniques. L'une de ces possibilités pour favoriser la réponse aux inhibiteurs des immunecheckpoints est l'association avec la chimiothérapie ou avec d'autres molécules inhibitrices de checkpoint immunitaires. Dans cette revue, nous rapporterons des données précliniques en faveur de ces associations et des potentielles conséquences thérapeutiques pour l'évolution des immunothérapies en cancérologie.

Summary

What is the place of the combinations for immunotherapy with chemotherapy or with other immune checkpoint inhibitors?

Immune checkpoint blockade by the use of anti-PD(L)1 or anti-CTLA4 antibodies can induce long lasting disease response and maybe cure in a lot of advanced cancer patients. This ongoing immunotherapy revolution has given new hope to cancer patients and oncologists. However, still the majority of cancer patients do not respond to immune checkpoint blockade and novel therapeutical possibilities are being tested in several clinical trials. One of the possibilities to enhance responses to immune checkpoint blockade is the combination with chemotherapy or with other immune checkpoint blockade molecules. In this review, we explore the preclinical rational for this synergism and the potential consequences for immunotherapy in oncology.

Introduction

De grands progrès ont été faits ces dernières années sur les connaissances en cancérologie et sur les mécanismes biologiques de l'oncogénèse. Cela a permis le développement de nouvelles thérapies qui se sont progressivement ajoutées au panel thérapeutique classique reposant sur les chimiothérapies, la radiothérapie et la chirurgie.

Ainsi ont été développées les thérapies ciblées par la meilleure connaissance des voies de signalisation et de leurs anomalies moléculaires, et plus récemment encore l'immunothérapie avec la découverte de l'importance du système immunitaire et de son rôle dans l'oncogénèse. On a pu constater l'importance de l'expression des antigènes tumoraux, le rôle du relargage de facteurs immunosuppresseurs, et la stimulation des checkpoints inhibiteurs permettant à la tumeur de contrôler l'immuno-surveillance et ainsi d'échapper au système immunitaire. Il existe plusieurs cellules immunitaires avec des capacités immunosuppressives telles que les lymphocytes T régulateurs (Treg), les cellules myéloïdes suppressives (MDSC) et les macrophages de type M2. Le système immunitaire représente donc une cible thérapeutique particulièrement intéressante et l'immunothérapie a montré une efficacité remarquable dans certains types tumoraux.

Avec le développement de l'immunothérapie, se pose la question de sa place dans la séquence thérapeutique. De plus, il semble que des associations de traitements puissent avoir un intérêt par l'association de plusieurs immunothérapies entre elles ou avec d'autres classes thérapeutiques telles que les thérapies ciblées, la chimiothérapie ou la radiothérapie.

Cet article constituera une première partie traitant des connaissances actuelles sur les associations de l'immunothérapie avec les traitements de chimiothérapies et des associations des immunothérapies entre elles. Il est à noter que les associations des immunothérapies avec les thérapies ciblées et avec la radiothérapie montrent également des résultats prometteurs et seront traitées ultérieurement.

Intérêt de l'association des traitements d'immunothérapie à la chimiothérapie

L'effet classiquement connu de la chimiothérapie sur le système immunitaire est l'immunosuppression, à travers une toxicité médullaire qui entraîne entre autres neutropénie et lymphopénie transitoire. Mais il a également été constaté plus récemment pour certaines chimiothérapies une action immunogène, principalement en favorisant une réponse antigénique immune. En effet, il a été découvert que le système immunitaire pouvait reconnaître et agir contre les cellules tumorales déjà à un stade précoce de la maladie. Cette reconnaissance passe notamment par la sécrétion d'antigènes tumoraux par la tumeur [1]. Ces antigènes tumoraux, captés par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) vont permettre, par leur présentation via le complexe majeur d'histocompatibilité de type I (CMH I),

d'induire une réponse spécifique à l'antigène de la part des lymphocytes T CD8 (LT) [2]. Les LT CD8 cytotoxiques ont au niveau du lit tumoral une action cytotoxique directe sur les cellules tumorales. Diverses barrières peuvent bloquer cette action notamment les checkpoints immunitaires (tels que CTLA4, PD1 et PDL1) (figure 1).

Données précliniques en faveur de l'intérêt d'associations des immunothérapies aux chimiothérapies

La chimiothérapie peut stimuler la reconnaissance des cellules cancéreuses par le système immunitaire tout d'abord en induisant un relargage des antigènes et en augmentant l'expression de ces antigènes à la surface de la cellule cancéreuse et dans un second temps la chimiothérapie peut aussi directement stimuler le système immunitaire. Ces effets peuvent différer selon les chimiothérapies [3]. Bien que n'étant pas traité dans cet article, la radiothérapie et certaines thérapies ciblées peuvent également induire une activation du système immunitaire.

Principalement, ces effets rejoignent les mécanismes d'action suivants :

- l'inhibition des cellules immunosuppressives [4,5] ;
- l'expression des immune checkpoint inhibiteurs au niveau de la cellule tumorale comme PDL1 [6,7] ;
- l'induction d'une mort immunogène [8], associée au relargage de l'ATP, à l'exposition de la calréticuline à la surface de la cellule tumorale, au relargage d'HMBG1 et à l'activation de la voie de l'interféron de type I dans la matrice extra-cellulaire. Ce processus résulte dans le recrutement et l'activation de cellules et facteurs de l'immunité antitumorale au sein du micro-environnement tumoral [9] ;
- l'augmentation de la présentation de l'antigène tumoral, notamment via l'augmentation de l'expression du CMH I [10].

Gemcitabine

La gemcitabine est une chimiothérapie de type anti-métabolite pyrimidique qui agit donc principalement lors de la réplication de l'ADN. Elle peut également avoir pour effet une diminution des cellules immunosuppressives tels que les Treg et les MDSC au niveau du micro-environnement tumoral. Cet effet a été retrouvé in vitro et in vivo dans des modèles murins [4,5]. Il a aussi pu être montré dans un modèle murin que l'association de la gemcitabine à une immunothérapie à base de lipoprotéine recombinante immunogène (rIipo-E7m/CpG) augmentait l'efficacité du traitement, ce qui était associé à la diminution du taux de PD1 exprimé par les LT au niveau tumoral chez les souris en réponse [11].

Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est un agent alkylant, bloquant la réplication de l'ADN. Ses propriétés immunogènes dépendent de la dose utilisée et la séquence d'administration et à fortes doses, il a une forte action immunosuppressive. Mais à de plus faibles doses, son activité antitumorale est plutôt liée à un mécanisme

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5697315>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5697315>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)