► De nombreuses évidences expérimentales obtenues ces dernières années mettent en évidence le rôle majeur de l'immunosurveillance des tumeurs. Le système immunitaire reconnaît les tumeurs et peut provoquer leur rejet, mais il est freiné par des mécanismes d'échappement induits par la tumeur elle-même. De façon intéressante, l'efficacité de la chimiothérapie semble dépendre de la réponse immunitaire qui est elle-même potentialisée par les traitements chimiques, créant une boucle de rétroaction positive qui peut conduire à une résistance antitumorale à long terme. Dans cette revue, nous résumons certains mécanismes créant une synergie entre chimio- et immunothérapie. ◀

L'immunothérapie au service de la chimiothérapie, de nouvelles avancées

Aurélien Hanoteau*, Coralie Henin*, Muriel Moser

Laboratoire d'Immunobiologie,
Université Libre de Bruxelles,
Rue des Professeurs Jeener
et Brachet, 12 6041 Gosselies,
Belgique.

*Contribution égale.
mmoser@ulb.ac.be

Les débuts de la chimiothérapie

Le développement des traitements chimiothérapeutiques a connu son essor lors de la Seconde Guerre mondiale. En effet, l'ypérite, mieux connu sous le nom de gaz moutarde à cause de son odeur, et qui tire son nom de la ville d'Ypres en Belgique où elle fût utilisée pour la première fois durant la Grande Guerre, a servi de base aux recherches réalisées à l'université de Yale aux États-Unis [1] en 1943, mais publiées seulement en 1946 pour cause de secret de guerre, qui ont montré la régression de lymphomes à la suite de l'administration de moutarde azotée chez des patients. Ces résultats ont conduit au développement des premiers agents alkylants, incluant des dérivés oraux, comme le cyclophosphamide¹ [2].

Le système immunitaire, un acteur clé dans le succès des chimiothérapies

Les premiers travaux réalisés *in vitro* ou dans des modèles d'animaux immunodéprimés ont suggéré que

les agents chimiothérapeutiques cytotoxiques agissaient essentiellement de façon autonome : ils induisent la mort cellulaire en impactant directement ou indirectement l'ADN, l'ARN ou les protéines nécessaires à la division cellulaire, en ajoutant des groupements alkyles aux bases guanines de l'ADN, en interférant avec les enzymes topoisomérases, ou encore en agissant comme analogue des bases azotées (Tableau 1). Parmi les différents agents cytotoxiques, les agents alkylants sont dits « cycle-dépendants » : ils n'altèrent que des cellules engagées dans le cycle cellulaire, faisant des cellules tumorales une cible privilégiée étant donnée leur capacité de prolifération rapide [3].

Des études récentes ont cependant clairement démontré que le succès des traitements chimiothérapeutiques ne dépend pas uniquement de leur action cytotoxique mais repose également sur la contribution du système immunitaire (Tableau 1). Une des premières observations a été réalisée en 2007 par l'équipe d'Albelda. Il a montré que le traitement à la gemcitabine inhibait la croissance de tumeurs préétablies et que cet effet ne corrélait pas avec la sensibilité de la tumeur à l'agent chimiothérapeutique *in vitro*, mais avec son immunogénicité *in vivo*. L'effet antitumoral du traitement était, de plus, abrogé dans des souris « nude athymiques » dépourvues de lymphocytes T [4]. Ces résultats ont été confirmés dans différents modèles tumoraux par le groupe de Zitvogel, qui a identifié les conditions requises pour créer une mort « immunogénique » : (1) l'expression par les cellules tumorales d'une molécule qui favorise sa capture par les cellules dendritiques (sentinelles du système immunitaire qui initient la réponse), telle la calréticuline ; (2) l'expression de signaux de danger, comme HMGB1 (*high-mobility group box 1*), qui induisent la maturation des cellules dendritiques et optimisent, dès lors, la présentation antigénique ; (3) l'immunocompétence de l'hôte et, en particulier, sa capacité à reconnaître les cellules tumorales mourantes et à activer une

¹ Le cyclophosphamide (ou EndoxanTM) est défini comme un agent alkylant, c'est-à-dire qu'il agirait en ajoutant des groupements alkyles à l'ADN rendant sa réplication impossible.

Types	Classes	Mécanismes d'action	Exemples d'effet sur le système immunitaire	Références
Agents alkylants	Moutardes azotées : méchloréthamine, chlorambucil, cyclophosphamide, ifosfamide et melphalan	En ajoutant des groupements alkyles aux groupes électronégatifs de l'ADN, ils entraînent la formation de liaisons covalentes entre eux-mêmes et les brins d'ADN, empêchant la réplication de ce dernier et la division cellulaire. Les sels de platine sont parfois classés dans cette catégorie car ils tuent les cellules de façon similaire ; ils provoquent par réaction avec l'ADN des ponts intracaténaux entre les bases azotées des résidus guanine adjacents	<ul style="list-style-type: none"> Élimination sélective des cellules T régulatrices Augmentation du nombre de cellules T CD8⁺ spécifiques (cyclophosphamide) Augmentation de la production d'IFN(interféron)-γ par les cellules T (oxaliplatine) 	[9, 37, 38]
	Nitrosouées : streptozocine, carmustine et lomustine			
	Alkylsulfonates : busulfan			
	Triazines : dacarbazine et témozolomide			
	Éthylénimines : thiotépa et altrétamine			
Antimétabolites	Sels de platine : carboplatine, cisplatine et oxaliplatine	Agissent comme des substitués de métabolites, des molécules naturelles dont les cellules ont besoin pour fabriquer l'ADN et l'ARN. Beaucoup sont spécifiques du cycle cellulaire	Élimination des cellules suppressives myéloïdes (MDSC) (gemcitabine)	[39]
	Analogues de la pyrimidine : gemcitabine			
	Analogues de la purine : cladribine, fludarabine, mercaptopurine et thioguanine			
	Antifoliques : méthotrexate, raltitrexed et pémétréxed			
	Inhibiteurs de la topoisomérase Type I : topotécane et irinotécane			
Inhibiteurs de topoisomérase	Inhibiteurs de la topoisomérase Type II : mitoxantrone et doxorubicine (agissent aussi comme <i>antibiotiques anti-tumoraux</i>)	Interfèrent avec les enzymes topoisomérases en phase S du cycle cellulaire	Augmentation de la migration, de la maturation et de l'expression des marqueurs de costimulation des cellules dendritiques (topotécane)	[40]
	Taxanes : paclitaxel et docétaxel			
	Vinca-alkaloïdes : vinblastine, vincristine et vinorelbine			
	Épothilones : ixabépilone			
	Estramustine			
Inhibiteurs mitotiques	Vinca-alkaloïdes : vinblastine, vincristine et vinorelbine	Poisons du fuseau mitotique, ils inhibent la mitose en empêchant la dépolymérisation des microtubules (taxanes) ou en détruisant ces derniers (vinca-alkaloïdes)	<ul style="list-style-type: none"> Élimination des cellules T régulatrices (paclitaxel et docétaxel) Augmentation de la maturation des cellules dendritiques (vinblastine) 	[26, 41, 42]
	Épothilones : ixabépilone			
	Estramustine			
	Anthracyclines : mitoxantrone et doxorubicine			
	Autres : mitomycine-C			
Antibiotiques anti-tumoraux	Anthracyclines : mitoxantrone et doxorubicine	Empêchent la réplication de l'ADN par différents moyens dont l'interférence avec les enzymes, la libération de radicaux libres, la formation de liaisons avec l'ADN, etc.	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation de la prolifération des cellules T CD8⁺ spécifiques (doxorubicine) Induction de la translocation et de l'aggrégation de calréticuline à la surface des cellules tumorales (mitoxantrone) 	[43, 44]
	Autres : mitomycine-C			

Tableau 1. Classification des différents types d'agents chimiothérapeutiques selon leur mécanisme d'action.

Figure 1. Modèle d'activation d'une réponse immunitaire spécifique en réponse à un traitement chimiothérapeutique. Modèle fondé sur des données de la littérature et des résultats obtenus par notre équipe. Des DAMP (*damage/danger-associated molecular pattern*), molécules de stress telles que l'ATP ou l'HMGB1 (*high-mobility group box 1 protein*), sont libérées dans l'environnement par les cellules tumorales mourantes suite à l'effet cytotoxique d'une chimiothérapie. **1.** Ces molécules sont reconnues par des récepteurs exprimés à la surface des cellules dendritiques, comme le récepteur purinergique P2RX7 (*purinergic receptor P2X, ligand-gated ion channel, 7*) ou le TLR4 (*toll-like receptor 4*). **2.** Cette reconnaissance est déterminante pour l'induction de la maturation des cellules dendritiques et leur migration vers les ganglions drainants. **3.** Au sein de cet organe lymphoïde, les cellules dendritiques présentent les antigènes de la tumeur aux lymphocytes T (LT) spécifiques, déclenchant ainsi leur activation et leur prolifération. **4.** Cette activation, ainsi que la libération de chimiokines (telles que CXCL [*chemokine (C-X-C motif) ligand*] 9, CXCL10 et CXCL11) dans l'environnement tumoral à la suite de la chimiothérapie, entraînent la migration vers la tumeur des cellules T CD8⁺ spécifiques qui expriment à leur surface le récepteur spécifique aux chimiokines (le CXCR3 [*chemokine (C-X-C motif) receptor 3*]).

réponse immunitaire de type cytotoxique (pour revue voir [5]). Une question importante est de savoir si le rejet chimioinduit des tumeurs endogènes (donc non transplantées) fait également intervenir le système immunitaire ou si ces observations sont, en fait, restreintes aux tumeurs murines transplantées. Certaines évidences suggèrent que le pronostic, après un traitement chimiothérapeutique, est plus favorable chez les patients présentant une réponse immunitaire efficace [6] et que l'infiltrat avant traitement est un facteur prédictif du résultat clinique (pour revue, voir [7]). L'existence d'une synergie entre chimiothérapie et immunité semble donc également possible dans le cas de tumeurs spontanées.

La réponse immune antitumorale induite par la chimiothérapie pourrait reposer sur la combinaison de plusieurs mécanismes.

1. Certains agents chimiothérapeutiques induisent la mort cellulaire immunogénique des tumeurs. Elles libèrent alors différents médiateurs

solubles comme l'ATP (adénosine triphosphate) ou la protéine nucléaire HMGB1, reconnus par des récepteurs (respectivement P2RX7 [*purinergic receptor P2X, ligand-gated ion channel, 7*] et TLR4 [*toll-like receptor 4*]) exprimés à la surface des cellules dendritiques, conduisant ainsi à une augmentation de la présentation d'antigènes associés aux tumeurs [5]. Cette augmentation qualitative de la présentation des antigènes tumoraux peut être associée à un accroissement du nombre de cellules présentatrices d'antigène résultant probablement du contexte inflammatoire [8, 9].

2. La lymphopénie, engendrée par le traitement, peut induire une prolifération homéostatique (faisant suite à une déficience du compartiment des cellules T) et donc l'expansion de ces cellules, provoquée par des

taux élevés des cytokines homéostatiques, IL(interleukine)-7 et IL-15. Cette expansion pourrait concerner les lymphocytes T pré-activés qui ont déjà rencontré l'antigène dont ils sont spécifiques, comme les lymphocytes spécifiques de la tumeur. Une contraction du répertoire lymphocytaire, due à une diminution de la thymopoïèse, est associée à une réorientation des cellules en prolifération vers un phénotype activé/mémoire qui présente une fonction effectrice ou est capable de répondre rapidement en présence du même antigène [10]. Nos résultats, en accord avec ces observations, mettent en évidence une augmentation de la proportion de lymphocytes T CD8⁺ spécifiques de la tumeur après chimiothérapie et, parmi ces cellules, de lymphocytes spécifiques de l'antigène tumoral « muté » (P815E, antigène codé par le gène *PIE* présentant une mutation ponctuelle)² aux dépens de l'antigène qui est codé par un gène non muté (P815A). Ce changement de répertoire pourrait résulter de différences d'activation des lymphocytes T, d'affinité des TCR (*T cell receptor*), d'expression de molécules inhibitrices, etc. Jackaman *et al.* ont par ailleurs montré que la chimiothérapie peut révéler des antigènes tumoraux sous-dominants contre lesquels une réponse n'est induite qu'après un traitement [11]. L'ensemble de ces observations suggèrent une action directe (indépendante de la présentation des antigènes tumoraux) du traitement chimiothérapeutique sur l'activation des lymphocytes T.

3. La chimiothérapie pourrait stimuler indirectement le recrutement de cellules effectrices spécifiques au sein de la tumeur. En effet, Hong *et al.* ont montré dans un modèle de souris *Rag1*^{-/-} (dépourvues de lymphocytes T et B) porteuses de mélanome, qu'un traitement chimiothérapeutique augmente l'expression des chimiokines CCL5 (*chemokine [C-C motif] ligand 5*), CXCL1 (*chemokine [C-X-C motif] ligand 1*) et CXCL10 dans la tumeur, et accroît l'infiltration de lymphocytes T transférés. Chez des patients atteints de mélanome, ces chimiokines sont également augmentées dans les lésions qui sont sensibles à la chimiothérapie [12]. Nos résultats révèlent aussi une forte augmentation du pourcentage de cellules T CD8⁺ spécifiques qui infiltrent la tumeur dans les souris traitées avec le cyclophosphamide. Cette infiltration est corrélée avec l'expression accrue des chimiokines CXCL9, CXCL10 et CXCL11 au sein de la tumeur. Elle requiert d'une part, l'expression du récepteur CXCR3 (*C-X-C chemokine receptor type 3*) par les lymphocytes T CD8⁺ et, d'autre part, la présence de lymphocytes T auxiliaires CD4⁺. Bien que le mécanisme initiant la synthèse des chimiokines ne soit pas élucidé, l'augmentation de leur production pourrait être reliée à une réaction inflammatoire impliquant les lymphocytes T CD4⁺ [9].

4. Le traitement peut prévenir la fonction suppressive de certaines populations cellulaires du système immunitaire (voir plus loin - § Mécanismes d'échappement).

L'ensemble de ces observations montre qu'un traitement chimiothérapeutique peut potentialiser la présentation des antigènes tumoraux. Il permet également de favoriser l'activation des lymphocytes T et leur migration au sein de la tumeur (Figure 1).

² P815 est un mastocytome murin utilisé dans les études des propriétés antitumorales du système immunitaire. Les cellules tumorales peuvent présenter cinq antigènes différents (P815A-E) codés par le gène *PI* et reconnus par les lymphocytes T cytotoxiques.

Rôle de surveillance du système immunitaire

La découverte des premiers antigènes tumoraux par l'équipe de Thierry Boon en 1982, a ouvert la voie à la vaccination antitumorale [13]. Depuis, plusieurs types d'antigènes tumoraux ont été décrits. Ils peuvent être codés par des gènes mutés (antigènes spécifiques des tumeurs) ou non mutés (antigènes associés aux tumeurs) (Tableau II). Il est important de souligner que le système immunitaire semble jouer un rôle de surveillance des tumeurs en formation, avant même l'apparition des premiers signes cliniques. Ceci est soutenu par l'augmentation du nombre de tumeurs que l'on observe chez des patients immunodéprimés et chez des souris qui présentent une déficience immunitaire. Chez l'homme, il a en effet été montré que des patients immunodéprimés, infectés par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) et des patients transplantés après immunosuppression, ont une incidence élevée de cancer. La comparaison, dans une large cohorte, des types de cancers développés par ces deux populations de patients, a permis de conclure que le risque était semblable quelle que soit l'origine de l'immunosuppression et concernait majoritairement des cancers liés à une infection. La similitude du risque conforte donc le rôle majeur de l'immunodéficience et non de l'infection par le VIH dans l'incidence accrue des cancers chez ces patients [14].

Dans le modèle murin, Robert Schreiber et ses collaborateurs ont rapporté que des souris qui ne possèdent pas de lymphocytes T, développent plus précocement, et à une fréquence plus élevée, des tumeurs induites par le méthylcholanthrène (un agent carcinogène) que des souris sauvages [15]. En utilisant ce modèle murin de carcinogenèse chimique, ces auteurs ont démontré que le système immunitaire peut contrôler pendant de longues périodes la croissance tumorale (phase d'équilibre). Ils ont également identifié les facteurs immuns requis pour ce contrôle, en particulier les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺, ainsi que l'IFN(interféron)- γ [16].

Mécanismes d'échappement

De nombreuses observations suggèrent qu'une réponse immunitaire est fréquemment induite chez des patients, ou des rongeurs, atteints de tumeurs. Ainsi, l'activation de lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques a été mise en évidence dans les organes lymphoïdes de patients atteints de mélanome [17]. Cependant, il est nécessaire que ces cellules tueuses migrent vers la tumeur et soient aptes à lyser les cellules tumorales. Il existe de nombreux

Types d'antigènes	Description	Exemples	Références
Antigènes associés aux tumeurs	Produits de gènes dont l'expression est silencieuse dans les tissus normaux, à l'exception des cellules du placenta et de la lignée germinale mâle.	Gène <i>MAGE</i> (<i>melanoma antigen-encoding gene</i>) humain Gène <i>PIA</i> du mastocytome murin Gène <i>NY-ESO-1</i> de nombreux cancers humains	[45-47]
Antigènes résultant d'une mutation	Produits de gènes dont l'expression est ubiquitaire mais qui ont subi une mutation lorsqu'ils sont exprimés dans une tumeur.	Protéine CDK4 (<i>cyclin-dependent kinase</i>)	[48]
Antigènes surexprimés	Produits de gènes dont la surexpression cause l'apparition de tumeurs.	Protéines HER-2/neu	[49]
Antigènes oncoviraux	Produits de gènes provenant de virus oncogéniques.	Protéine E7 du papilloma virus humain (HPV) 16	[50]
Antigènes de différenciation	Produits de gènes qui sont exprimés dans des tissus particuliers.	Tyrosinase, protéine de mélanocytes	[51]

Tableau II. Description des différents types d'antigènes tumoraux.

freins immunologiques qui inhibent la réponse immunitaire antitumorale, contribuant ainsi à l'échappement des tumeurs [18].

Les lymphocytes T régulateurs

Une déficience, ou une dysfonction, de lymphocytes T régulateurs provoque des maladies auto-immunes comme les syndromes « scurfy », chez la souris, et « IPEX » (*immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome*), chez l'homme, (tous deux dus à des mutations liés au chromosome X), soulignant le rôle indispensable de ces cellules régulatrices dans le maintien de la tolérance du soi. Les lymphocytes T régulateurs thymiques se développent dans le thymus et sont présents naturellement après la naissance. En revanche, les lymphocytes T régulateurs périphériques se différencient à partir des lymphocytes T naïfs, dans un environnement cytokinique suppressor. Ces cellules (probablement les deux sous-populations) sont capables d'infiltrer de nombreuses tumeurs, attirées en particulier par la chimiokine CCL22 dont elles présentent le récepteur, CCR4 (*C-C chemokine receptor type 4*), où elles suppriment l'activation des lymphocytes spécifiques des antigènes. Chez la souris naïve, l'injection d'un anticorps anti-CD25 (CD25 est la sous-unité alpha du récepteur à l'IL-2 exprimée par les lymphocytes T régulateurs) permet d'éliminer sélectivement les lymphocytes T régulateurs thymiques et peut conduire au rejet des tumeurs. Chez l'homme, l'éradication de ces cellules est rendue complexe, l'expression de CD25 étant partagée par les lymphocytes T effecteurs. Cependant, d'autres approches permettant leur élimination sont en développement [19].

En 1989, Awwad et North ont montré qu'une seule dose de cyclophosphamide pour le traitement de souris porteuses d'un lymphome favo-

risait l'élimination des cellules T régulatrices et restaurait l'activité des cellules T effectrices antitumorales et donc le rejet de la tumeur [20]. L'injection d'une faible dose de cyclophosphamide, outre l'élimination sélective des cellules T régulatrices, est également associée à la perte des fonctions immunosuppressives de ces cellules, probablement en modulant l'expression de GITR (*glucocorticoid-induced TNFR family related gene*) et Foxp3 (*forkhead box p3*), tous deux spécifiques des lymphocytes T régulateurs [21].

Différentes observations ont confirmé que le cyclophosphamide pouvait affecter sélectivement les lymphocytes T régulateurs humains. En effet, chez des patients atteints d'un cancer rénal, une seule dose de cyclophosphamide (300 mg/m²) permet de diminuer d'environ 20 % (après 3 jours) le nombre de cellules T régulatrices (sans modifier la quantité de lymphocytes T conventionnels) et, en parallèle, les cellules en prolifération [22]. Le cyclophosphamide améliore également l'effet d'un vaccin antitumoral, constitué de plusieurs peptides tumoraux, prolongeant ainsi significativement la vie des patients. Un traitement « métronomique », utilisant de faibles doses de cyclophosphamide, diminue également le nombre et la fonction des lymphocytes T régulateurs chez les patients cancéreux à un stade avancé et favorise un meilleur contrôle de la progression tumorale [23]. La sensibilité des lymphocytes T régulateurs au cyclophosphamide pourrait être

Figure 2. Aperçu des approches immunothérapeutiques actuelles. Durant ces dernières années, de nombreuses approches immunothérapeutiques ont été étudiées. Parmi celles-ci, différents types de vaccins utilisant des antigènes tumoraux ont été développés ; par exemple, l'injection de cellules dendritiques du patient « chargées » avec des antigènes tumoraux *in vitro* (1). D'autres stratégies visent à injecter des cellules T spécifiques obtenues par clonage des lymphocytes T infiltrant la tumeur du patient (2, côté gauche). Les lymphocytes T peuvent aussi être modifiés pour exprimer à leur surface des récepteurs (CAR, *chimeric antigen receptor*) capables de reconnaître des protéines exprimées à la surface des cellules tumorales et produire de l'IL-12 favorisant la réponse immune cytotoxique (TRUCK, *T cell redirected for universal cytokine-mediated killing*) (2, côté droit). Une thérapie très prometteuse consiste à inhiber les freins immunologiques en administrant des anticorps monoclonaux bloquant les récepteurs ayant une fonction négative comme PD-1 (*programmed cell death 1*) et/ou CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) (3).

liée à une réduction du niveau intracellulaire d'ATP et, par conséquent, à une diminution de la production cytosolique de glutathion nécessaire à la détoxification des cellules [24]. Elle pourrait également provenir d'une expression plus élevée de protéines proapoptotiques, induite par le facteur de transcription Foxp3 [25]. D'autres agents peuvent également éliminer des cellules T régulatrices, en particulier le paclitaxel qui induit leur apoptose via un mécanisme qui dépend du récepteur proapoptotique Fas (CD95, Apo1) [26].

Les points de contrôle (checkpoints)

Les freins immunologiques (ou *immune checkpoints*) sont présents afin d'éviter une réponse immunitaire inflammatoire (réaction biologique à une infection et à des signaux de stress) excessive et de prévenir le développement de maladies auto-immunes. Ces points de contrôle incluent en particulier CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4*) et PD-1 (*programmed cell death receptor 1*) qui sont exprimés à la surface des lymphocytes T. La fixation à ces protéines de leurs ligands

respectifs, CD80/86 (également appelés B7-1 et B7-2) et PD-L1/2 (PD-ligand 1/2), inhibe la voie de signalisation du récepteur antigénique des lymphocytes T (le TCR). Cependant, cet effet bénéfique des points de contrôle peut être délétère lorsque ceux-ci sont détournés par les tumeurs à leur avantage, par exemple en exprimant PD-L1/2 à leur surface ou à la surface d'autres cellules présentes dans l'environnement tumoral [52] (→). Des études cliniques fondées sur la neutralisation des voies de signalisation induites par les récepteurs PD-1 et/ou CTLA-4 sont en cours. Elles donnent des résultats particulièrement encourageants qui plaident en faveur d'une possible thérapie des cancers basée sur la modulation du système immunitaire [27, 53] (→).

(→) Voir le numéro thématique **Microenvironnements tumoraux**, m/s n° 4, avril 2014

(→) Voir l'Éditorial de J.L. Teillaud, m/s n° 8-9, août-septembre 2015, page 707

L'immunothérapie

Depuis quelques années, diverses approches immunothérapeutiques ont été développées afin de stimuler spécifiquement certains composants de la réponse immunitaire (Figure 2). Ces stratégies incluent notamment la vaccination à l'aide d'antigènes tumoraux et le transfert de cellules adoptives, et, plus récemment, l'utilisation d'anticorps immunomodulateurs [28, 54] (→).

(→) Voir le numéro thématique *Anticorps monoclonaux en thérapeutique*, m/s n° 12, décembre 2009

La vaccination

Ces dernières décennies, diverses thérapies vaccinales ont été testées dans de nombreux centres cliniques. Bien que l'injection d'antigènes tumoraux ait donné des résultats encourageants chez les rongeurs, dans la plupart des cas, la vaccination de patients a effectivement engendré une réponse immunitaire spécifique, mais seulement un contrôle très limité de la croissance tumorale. Différentes classes de vaccins tumoraux ont été testées. Ils incluent l'injection de peptides ou de protéines, de cellules dendritiques, de vecteurs viraux, d'adjuvants, etc. (pour revue, voir [29]). Les résultats cliniques décevants qui ont été obtenus suggèrent qu'une combinaison de thérapies devrait être envisagée.

Le blocage des freins immunologiques

Aujourd'hui, les succès cliniques les plus importants sont liés à l'utilisation d'inhibiteurs de points de contrôle de la réponse immunitaire [30]. L'un d'eux, l'ipilimumab, qui cible le récepteur négatif CTLA-4, exprimé à la surface des cellules T, a montré son efficacité en prolongeant la survie de patients atteints d'un mélanome métastatique pour lesquels les traitements conventionnels n'avaient pas eu d'effet [31]. Plus récemment, l'administration d'un anticorps bloquant la voie de signalisation PD-1/PD-L s'est révélée encourageante pour la régression de différents types de cancers (en particulier de tumeurs solides présentant un infiltrat de cellules immunes) à un stade avancé ainsi que pour la stabilisation prolongée de la maladie, en corrélation avec l'expression du ligand PD-L1 par les cellules tumorales [32].

Les CAR et TRUCK

Très récemment, de nouvelles approches thérapeutiques ont été développées comme l'utilisation de CAR (*chimeric antigen receptors*) et les TRUCK (*T cells redirected for universal cytokine-mediated killing*) qui consistent en un transfert adoptif des lymphocytes T du patient après leur modification *ex vivo*. Les cellules sont transformées par génie génétique afin qu'elles expriment un récepteur antigénique chimérique (CAR) composé (1) d'un fragment d'anticorps ciblant une molécule prédéfinie, exprimée par la tumeur et (2) une chaîne peptidique permettant la transmission du signal (comme la sous-unité CD3ζ du TCR). Les TRUCK utilisent les cellules T modifiées CAR pour véhiculer et produire une molécule transgénique (il s'agit le plus souvent d'une cytokine pro-inflammatoire) au niveau des cellules ciblées, permettant ainsi de modifier le stroma [33].

La chimio-immunothérapie

L'implication du système immunitaire dans la réussite de la chimiothérapie étant suggérée par un nombre croissant d'observations, un intérêt récent est apparu en oncologie pour l'utilisation combinée de traitements chimiothérapeutiques et immunothérapeutiques. En 2011, une étude utilisant un modèle tumoral cervical murin par transfert de cellules tumorales TC-1, a montré que seule une trithérapie constituée de l'injection d'un anticorps anti-PD-1, d'une vaccination à base de peptides et de l'administration d'une faible dose de cyclophosphamide, induisait le rejet total des tumeurs chez environ 50 % des souris, en stimulant une immunité spécifique vis-à-vis de la tumeur et en maintenant une inhibition prolongée des lymphocytes T régulateurs [34]. Chez l'homme, certaines observations cliniques suggèrent que l'association de la chimiothérapie et de vaccins tumoraux pourrait prévenir l'immunosuppression induite par la tumeur et potentialiser la vaccination (pour revue voir [35]).

Conclusions

Au cours des dernières décennies, de nombreuses études menées en parallèle ont identifié certains des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans le contrôle immunitaire de la progression des tumeurs. Elles ont également permis de mettre en évidence des processus immunomodulateurs qui sont induits par les traitements chimiothérapeutiques.

L'induction d'une mort immunogénique, la prolifération homéostatique et l'élimination des cellules T régulatrices, conséquences d'un traitement chimiothérapeutique, sont des mécanismes qui modifient profondément la balance entre réponse effectrice et réponse régulatrice en faveur d'une réponse immunitaire antitumorale efficace. En se basant sur les propriétés du système immunitaire, la combinaison des deux traitements (ou « immunochemiothérapie ») devrait permettre d'induire une protection spécifique de la tumeur (limitant les effets secondaires indésirables) à long terme (phénomène de mémoire) et ubiquitaire (surveillance immunitaire de tout l'organisme). Le contrôle direct – mais partiel – de la croissance tumorale par la chimiothérapie et son effet potentiateur de l'activation des lymphocytes T pourraient avoir un effet bénéfique sur l'action des CAR-T, en particulier pour les tumeurs solides. Similairement, le blocage des molécules inhibitrices PD-1 et CTLA-4 et un traitement chimique pourraient augmenter la réponse cytotoxique en impliquant deux

voies distinctes, et donc de façon synergique. On ne peut qu'espérer que la combinaison des thérapies conventionnelles et immunologiques [36] permette de guérir la plupart des cancers dans un futur proche. ♦

SUMMARY

The interplay of immunotherapy and chemotherapy, a novel approach

In the last decade, a growing body of evidence has highlighted the major role of cancer immunosurveillance. The immune system can recognize tumor cells and keep them under check for long period of time, but is impeded by escape mechanisms induced by the tumor itself. Interestingly, the efficacy of chemotherapy has been shown to depend on the immune response, which in turn is potentiated by chemical agents, creating a positive feedback loop leading to long term tumor resistance. In this review, we summarize some mechanisms underlying the synergy between chemo- and immuno-therapy. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Krumbhaar EB, Krumbhaar HD. The blood and bone marrow in yellow cross gas (mustard gas) poisoning. *J Med Res* 1919 ; 40 : 497-508.
- DeVita VT, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res* 2008 ; 68 : 8643-53.
- Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, et al. Immunological aspects of cancer chemotherapy. *Nat Rev Immunol* 2008 ; 8 : 59-73.
- Suzuki E, Sun J, Kapoor V, et al. Gemcitabine has significant immunomodulatory activity in murine tumor models independent of its cytotoxic effects. *Cancer Biol Ther* 2007 ; 6 : 880-5.
- Kroemer G, Galluzzi L, Kepp O, et al. Immunogenic cell death in cancer therapy. *Annu Rev Immunol* 2013 ; 31 : 51-72.
- Denkert C, Loibl S, Noske A, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 105-13.
- Fridman WH, Galon J, Pages F, et al. Prognostic and predictive impact of intra- and peritumoral immune infiltrates. *Cancer Res* 2011 ; 71 : 5601-5.
- Ma Y, Mattarollo SR, Adjemian S, et al. CCL2/CCR2-dependent recruitment of functional antigen-presenting cells into tumors upon chemotherapy. *Cancer Res* 2014 ; 74 : 436-45.
- Rahir G, Wathelot N, Hanoteau A, et al. Cyclophosphamide treatment induces rejection of established P815 mastocytoma by enhancing CD4 priming and intratumoral infiltration of PIIE/H-2K(d) -specific CD8(+) T cells. *Int J Cancer* 2014 ; 134 : 2841-52.
- Williams KM, Hakim FT, Gress RE. T cell immune reconstitution following lymphodepletion. *Semin Immunol* 2007 ; 19 : 318-30.
- Jackaman C, Majewski D, Fox SA, et al. Chemotherapy broadens the range of tumor antigens seen by cytotoxic CD8⁺ T cells *in vivo*. *Cancer Immunol Immunother* 2012 ; 61 : 2343-56.
- Hong M, Puaux AL, Huang C, et al. Chemotherapy induces intratumoral expression of chemokines in cutaneous melanoma, favoring T-cell infiltration and tumor control. *Cancer Res* 2011 ; 71 : 6997-7009.
- Pel A Van, Boon T. Protection against a nonimmunogenic mouse leukemia by an immunogenic variant obtained by mutagenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982 ; 79 : 4718-22.
- Grulich AE, Leeuwen MT van, Falster MO, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007 ; 370 : 59-67.
- Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, et al. IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature* 2001 ; 410 : 1107-11.
- Koebel CM, Vermi W, Swann JB, et al. Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state. *Nature* 2007 ; 450 : 903-7.
- Coulie PG, Eynde BJ Van den, Bruggen P van der, et al. Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2014 ; 14 : 135-46.
- Igney FH, Krammer PH. Tumor counterattack: fact or fiction ? *Cancer Immunol Immunother* 2005 ; 54 : 1127-36.
- Nishikawa H, Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 2014 ; 27 : 1-7.
- Awwad M, North RJ. Cyclophosphamide-induced immunologically mediated regression of a cyclophosphamide-resistant murine tumor: a consequence of eliminating precursor L3T4⁺ suppressor T-cells. *Cancer Res* 1989 ; 49 : 1649-54.
- Lutsiak MEC, Semnani RT, de Pascalis R, et al. Inhibition of CD4(+)25⁺ T regulatory cell function implicated in enhanced immune response by low-dose cyclophosphamide. *Blood* 2005 ; 105 : 2862-8.
- Walter S, Weinschenk T, Stenzl A, et al. Multipetide immune response to cancer vaccine IMA901 after single-dose cyclophosphamide associates with longer patient survival. *Nat Med* 2012 ; 18 : 1254-61.
- Ghiringhelli F, Menard C, Puig PE, et al. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 2007 ; 56 : 641-8.
- Zhao J, Cao Y, Lei Z, et al. Selective depletion of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells by low-dose cyclophosphamide is explained by reduced intracellular ATP levels. *Cancer Res* 2010 ; 70 : 4850-8.
- Kasprowicz DJ, Droin N, Soper DM, et al. Dynamic regulation of FoxP3 expression controls the balance between CD4⁺ T cell activation and cell death. *Eur J Immunol* 2005 ; 35 : 3424-32.
- Zhang L, Dermawan K, Jin M, et al. Differential impairment of regulatory T cells rather than effector T cells by paclitaxel-based chemotherapy. *Clin Immunol* 2008 ; 129 : 219-29.
- Pico de Coaña Y, Choudhury A, Kiessling R. Checkpoint blockade for cancer therapy: revitalizing a suppressed immune system. *Trends Mol Med* 2015 ; 21 : 482-91.
- Emens LA, Middleton G. The interplay of immunotherapy and chemotherapy: Harnessing potential synergies. *Cancer Immunol Res* 2015 ; 3 : 436-43.
- Butterfield LH. Cancer vaccines. *Br Med J* 2015 ; 350 : h988.
- Devaud C, John LB, Westwood JA, et al. Immune modulation of the tumor microenvironment for enhancing cancer immunotherapy. *Oncoimmunology* 2013 ; 2 : e25961.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 711-23.
- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 2443-54.
- Chmielewski M, Hombach A a., Abken H. Of CARs and TRUCKs: Chimeric antigen receptor (CAR) T cells engineered with an inducible cytokine to modulate the tumor stroma. *Immunol Rev* 2014 ; 257 : 83-90.
- Mkrtichyan M, Najjar YG, Raulfs EC, et al. Anti-PD-1 synergizes with cyclophosphamide to induce potent anti-tumor vaccine effects through novel mechanisms. *Eur J Immunol* 2011 ; 41 : 2977-86.
- Moschella F, Proietti E, Capone I, et al. Combination strategies for enhancing the efficacy of immunotherapy in cancer patients. *Ann NY Acad Sci* 2010 ; 1194 : 169-78.
- Pastore A, Jurinovic V, Kridel R, et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol* 2015 ; 16 : 1111-22.
- Tesniere A, Schlemmer F, Boige V, et al. Immunogenic death of colon cancer cells treated with oxaliplatin. *Oncogene* 2010 ; 29 : 482-91.
- Vaccelli E, Martins I, Eggermont A, et al. Chemotherapy with immunogenic cell death inducers. *Oncoimmunology* 2012 ; 1 : 1557-76.
- Suzuki E, Kapoor V, Jassar AS, et al. Gemcitabine selectively eliminates splenic Gr-1⁺/CD11b⁺ myeloid suppressor cells in tumor-bearing animals and enhances antitumor immune activity. *Clin Cancer Res* 2005 ; 11 : 6713-21.
- Trojandt S, Knies D, Pektor S, et al. The chemotherapeutic agent topotecan differentially modulates the phenotype and function of dendritic cells. *Cancer Immunol Immunother* 2013 ; 62 : 1315-26.
- Li JY, Duan XF, Wang LP, et al. Selective depletion of regulatory T cell subsets by docetaxel treatment in patients with nonsmall cell lung cancer. *J Immunol Res* 2014 ; 2014 : 286170.
- Tanaka H, Matsushima H, Nishibu A, et al. Dual therapeutic efficacy of vinblastine as a unique chemotherapeutic agent capable of inducing dendritic cell maturation. *Cancer Res* 2009 ; 69 : 6987-94.
- Mattarollo SR, Loi S, Duret H, et al. Pivotal Role of innate and adaptive immunity in anthracycline chemotherapy of established tumors. *Cancer Res* 2011 ; 71 : 4809-20.
- Cao C, Han Y, Ren Y, et al. Mitoxantrone-mediated apoptotic B16-F1 cells induce specific anti-tumor immune response. *Cell Mol Immunol* 2009 ; 6 : 469-75.

RÉFÉRENCES

45. Van den Eynde B, Lethé B, Van Pel A, et al. The gene coding for a major tumor rejection antigen of tumor P815 is identical to the normal gene of syngeneic DBA/2 mice. *J Exp Med* 1991 ; 173 : 1373-84.
46. Amar-Costesec A, Godelaine D, Van den Eynde B, et al. Identification and characterization of the tumor-specific P1A gene product. *Biol cell* 1994 ; 81 : 195-203.
47. Chen YT, Scanlan MJ, Sahin U, et al. A testicular antigen aberrantly expressed in human cancers detected by autologous antibody screening. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 1914-8.
48. Wölfel T, Hauer M, Schneider J, et al. A p16INK4a-insensitive CDK4 mutant targeted by cytolytic T lymphocytes in a human melanoma. *Science* 1995 ; 269 : 1281-4.
49. Peiper M, Goedegebuure PS, Linehan DC, et al. The HER2/neu-derived peptide p654-662 is a tumor-associated antigen in human pancreatic cancer recognized by cytotoxic T lymphocytes. *Eur J Immunol* 1997 ; 27 : 1115-23.
50. Keskin DB, Reinhold B, Lee SY, et al. Direct identification of an HPV-16 tumor antigen from cervical cancer biopsy specimens. *Front Immunol* 2011 ; 2 : 75.
51. Bloom MB, Perry-Lalley D, Robbins PF, et al. Identification of tyrosinase-related protein 2 as a tumor rejection antigen for the B16 melanoma. *J Exp Med* 1997 ; 185 : 453-9.
52. Teillaud JL. Microenvironnements tumoraux : conflictuels et complémentaires. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 343-466.
53. Teillaud JL. Quand les anticorps rencontrent l'immunité antitumorale : fin de partie pour la cellule cancéreuse ? *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 707-8.
54. Teillaud JL, Watier H, Beck A. Anticorps monoclonaux en thérapeutique. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 995-1196.

TIRÉS À PART

M. Moser

Questions de santé publique

Un nouveau bulletin

pour une meilleure
visibilité des résultats
de la recherche
en santé publique

Les résultats de la recherche en santé publique souffrent en France d'un réel manque de visibilité. Ceci concerne aussi bien le monde académique (hors santé publique) que le grand public et les décideurs. Pour pallier ce déficit, l'IRSP a créé un bulletin à large diffusion intitulé « *Questions de santé publique* », largement inspiré du bulletin mensuel d'information de l'INED « *Populations et sociétés* ». L'objectif éditorial est de porter à la connaissance d'un large public (enseignants, étudiants, journalistes, décideurs, milieux de la recherche, asso-

ciations, public concerné) les informations les plus récentes concernant des questions importantes de santé publique, rédigées de façon facilement lisible et compréhensible pour des non spécialistes, en garantissant que les informations publiées sont validées scientifiquement. La publication concerne des faits et non des positions. Au-delà de la présentation de résultats, les qualités pédagogiques de *Questions de santé publique* permettent au lecteur de mieux comprendre comment sont formulées et abordées les questions de santé publique et quelles sont les limites de ces études.

Nom
 Prénom
 Institution Fonction
 Spécialité Service
 Adresse
 Ville
 Code postal
 Pays
 Adresse électronique

à nous retourner par la poste ou par fax au 01 49 85 03 45

Questions de santé publique
 Les Éditions EDK EDP Sciences
 109, avenue Aristide Briand
 92541 Montrouge Cedex
 France

Réservé aux abonnés de M/S
 Recevez gratuitement et régulièrement
Questions de santé publique
 en renvoyant ce document soigneusement rempli.

Questions de santé publique est une publication de l'Institut de Recherche en Santé Publique. **Directeur de la publication** : Geneviève Chêne.
Rédacteur en chef : Claire-Isabelle Coquin. **Une réalisation des Éditions EDK.**